PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2000 - 2728

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 419/00
C 07 C 409/14
A 61 K 31/505

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.01.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.01.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/072707**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/01682**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/37304**

(71) Přihlašovatel:
AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.,
Collegeville, PA, US;

(72) Původce:
Ewing William R., Downingtown, PA, US;
Becker Michael R., Norristown, PA, US;
Choi-Sledeski Yong Mi, Collegeville, PA, US;
Pauls Heinz W., Collegeville, PA, US;
He Wei, Collegeville, PA, US;
Condon Stephen M., Chester Springs, PA, US;
Davis Roderick S., West Chester, PA, US;
Hanney Barbara A., Pennsburg, PA, US;
Spada Alfred P., Lansdale, PA, US;
Burns Christopher J., Rosemont, PA, US;
Jiang John, Collegeville, PA, US;
Li Aiwen, Audubon, PA, US;
Myers Michael R., Reading, PA, US;
Lau Wan F., Groton, CT, US;
Poli Gregory B., Perkasie, PA, US;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Substituované oxoazaheterocyklylové inhibitory faktoru Xa, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

(57) Anotace:

Oxoazaheterocyklylové sloučeniny, které inhibují faktor Xa, farmaceutické prostředky, které obsahují tyto sloučeniny, meziprodukty vhodné pro přípravu těchto sloučenin a způsob inhibice faktoru Xa.

CZ 2000 - 2728 A3

PV 2728-2000
29.09.00

Substituované oxoazaheterocyklylové inhibitory faktoru Xa, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká oxoazaheterocyklylových sloučenin, které inhibují faktor Xa, farmaceutických prostředků, které obsahují tyto sloučeniny, meziproduktů vhodných pro přípravu těchto sloučenin a způsobu inhibice faktoru Xa.

Dosavadní stav techniky

Faktor Xa a faktor Xa obsažený v prothrombinázovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, vápník a fosfolipid) aktivují prothrombin za vzniku thrombinu. Faktor Xa je strategicky umístěn v meziúseku vnější a vnitřní dráhy systému srážení krve. Inhibitor faktoru Xa tedy inhibuje vznik thrombinu a je tedy vhodný pro prevenci nebo léčení onemocnění souvisejících se srážením krve u savců.

Antikoagulační terapie se používá pro léčení a profylaxi různých thrombotických stavů jak žilního, tak tepenného systému. V tepenném systému abnormální vznik thrombu primárně souvisí s věnčitými tepnami, mozkovým a periferním cévním systémem. Mezi onemocnění související s thrombotickou okluzí těchto cév principielně patří akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní angina, thromboembolismus, akutní ucpání cév spojené s thrombolytickou léčbou a perkutánní transluminální angioplastikou věnčitých tepen (PTCA), přechodný ischemický záchvat, mrtvice, přerušované kulhání a štěp pro kardiovaskulární chirurgii věnčitých (CAGB) nebo periferních tepen. Chronická antiokoagulační terapie může být také výhodná při prevenci luminálního zúžení cév (restenozy), ke kterému často dochází po

25.07.00

PTCA a CAGB a při udržování přístupu k cévám pacienta při dlouhodobé hemodialýze pacienta. Pokud jde o žilní systém, dochází k pathologickému vzniku thrombu často u žil dolních končetin po operacích břicha, kolene a kyčle (hluboká žilní thrombóza, DVT). DVT potom způsobuje dispozici pacienta k vyššímu riziku plicního thromboembolismu. Systémová, roztroušená nitrocévní koagulopathie (DIC) se obecně vyskytuje v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny. Tento stav se vyznačuje rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plasmových inhibitorů, čímž dojde ke vzniku uzávěrů v mikrocévních systémech určitých orgánů, které ohrožují život.

Kromě toho, že se inhibitory faktoru Xa používají při antikoagulační terapii, jsou také vhodné při léčení nebo prevenci jiných onemocnění, při kterých hraje vznik thrombinu fyziologickou roli. Například se předpokládá, že thrombin přispívá k chorobnosti a úmrtnosti takových chronických a degenerativních onemocnění, jako je arthritida, rakovina, atherosklerosa a Alzheimerova choroba, protože je schopen regulovat mnoho různých typů buněk prostřednictvím specifického štěpení a aktivace povrchových buněčných receptorů thrombinu, mitogenního účinku, změny buněčných funkcí, jako proliferace buněk, například abnormální proliferace cévních buněk při restenóze nebo angiogenezi, prostřednictvím uvolnění PDGF a syntézy DNA. Inhibice faktoru Xa bude účinně blokovat vznik thrombinu a proto bude neutralizovat jakýkoli fyziologický vliv thrombinu na různé typy buněk.

Reprezentativní indikace diskutované výše zahrnují některé (ale ne všechny), možné klinické situace, které je možné léčit inhibitorem faktoru Xa.

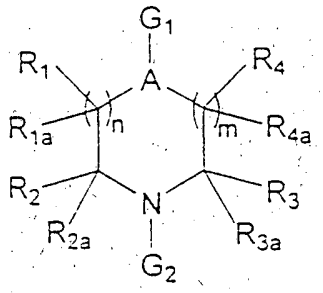
25.07.00

Oxoazaheterocyklylové inhibitory faktoru Xa jsou popsány v mezinárodních patentových přihláškách číslo:

PCT/US98/07158, zveřejněno 22. 10. 1998; PCT/US98/07159, zveřejněno 22. 10. 1998; PCT/US98/07160, zveřejněno 22. 10. 1998; PCT/US98/07161, zveřejněno 22. 10. 1998; a PCT/US96/09290, zveřejněno 19. 12. 1996. Oxoazaheterocyklyloví antagonisté fibrinogenu jsou popsáni v mezinárodní patentové přihlášce číslo PCT/US92/09467, zveřejněné 13. 5. 1993.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučeniny obecného vzorce I



I

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jejího farmaceuticky přijatelného proléčiva, jejího N-oxidu, jejího hydrátu a jejího solvátu

kde

G_1 a G_2 jsou L_1-Cy_1 nebo L_2-Cy_2 pod podmínkou, že pokud R_1 a R_{1a} nebo R_4 a R_{4a} společně tvoří O nebo S, potom G_1 je L_2-Cy_2 a G_2 je L_1-Cy_1 nebo pokud R_2 a R_{2a} nebo R_3 a R_{3a} společně tvoří O nebo S, potom G_1 je L_1-Cy_1 a G_2 je L_2-Cy_2;

Cy_1 a Cy_2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová sku-

25.07.00

pina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina a popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina;

L_1 je skupina O, skupina NR_5, skupina $-S(O)_p$, skupina $-S(O)_pNR_5-$, skupina $-C(X)Y-$ nebo skupina $-L_3-Q-L_4-Q'-L_5-$,

L_3 a L_5 jsou nezávisle nepřítomné, popřípadě substituovaná alkylenová skupina, popřípadě substituovaná alkenylenová skupina nebo popřípadě substituovaná alkinylenová skupina;

L_4 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina, popřípadě substituovaná alkenylenová skupina nebo popřípadě substituovaná alkinylenová skupina;

Q a Q' jsou nezávisle na sobě nepřítomné, skupina O, skupina S, skupina NR_5, skupina $-S(O)_p$, skupina $-S(O)_pNR_5-$ nebo skupina $-C(X)Y-$;

A je skupina CH nebo skupina N;

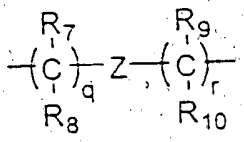
R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_3, R_{3a}, R_4 a R_{4a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, skupina Y^1Y^2NCO, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina a popřípadě substituovaná

25.07.00

heteroarylalkylová skupina, nebo R_1 a R_{1a}, R_2 a R_{2a}, R_3 a R_{3a}, nebo R_4 a R_{4a} společně tvoří skupinu O nebo skupinu S;

m a n jsou nezávisle na sobě 0, 1 nebo 2, pod podmínkou, že m a n nejsou obě 0 a dále pod podmínkou, že pokud R_1 a R_{1a} tvoří společně skupinu O nebo skupinu S, n je 1 a pokud R_4 a R_{4a} společně tvoří skupinu O nebo skupinu S, m je 1;

L_2 není přítomna nebo je to skupina vzorce



R_5 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, skupina $R_6O(CH_2)_v$-, skupina $R_5O_2C(CH_2)_x$-, skupina $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x$-, nebo skupina $Y^1Y^2(CH_2)_v$-;

R_6 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina;

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo Y^1 a Y^2 společně s atomem dusíku pomocí něhož jsou Y^1 a Y^2 spojeny tvoří monocyklickou heterocyklylovou skupinu;

R_7, R_8, R_9 a R_{10} jsou nezávosle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, pod podmín-

25.07.00

kou, že pouze jedna ze skupin R_7 a R_8 nebo jedna ze skupin R_9 a R_{10} je hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina, a dále pod podmínkou, že pokud R_7, R_8, R_9 a R_{10} je hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina, potom hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina není α substituovaná k N, O nebo S v Z;

X je skupina O nebo skupina S;

Y je nepřítomna nebo je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina O, skupina S a skupina NR_5;

Z je nepřítomna nebo je vybrána ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná nižší alkenylenová skupina, popřípadě substituovaná nižší alkinylenová skupina, skupina O, skupina $S(O)_p$, skupina NR_5, skupina $-NR_5C(O)-$ a skupina $-C(O)NR_5-$;

x je 1, 2, 3 nebo 4;

v je 2, 3 nebo 4;

p je 1 nebo 2; a

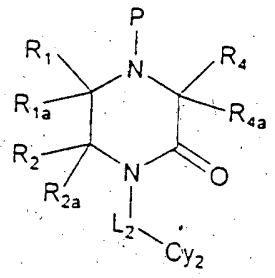
q a r jsou nezávisle na sobě 0, 1, 2 nebo 3, pod podmínkou, že q a r nejsou obě 0.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje farmaceutickou kompozici obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob léčení fyziologických poruch, které je možné upravit pomocí inhibice faktoru Xa, kdy tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I pacientovi v případě, že takovou léčbu potřebuje.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu vzorce II

25.07.00

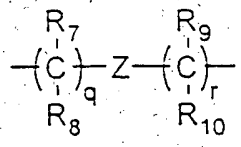


II

kde P je atom vodíku nebo skupina chránící atom dusíku;

R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_3, R_{3a}, R_4 a R_{4a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, skupina Y^1Y^2NCO, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina;

L_2 je skupina vzorce



Cy_2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří from popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina,

25.07.00

popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina a popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina;

R_5 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, skupina $R_6O(CH_2)_v$-, skupina $R_6O_2C(CH_2)_x$-, skupina $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x$-, nebo skupina Y^1Y^2N-$(CH_2)_v$-;

R_6 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina;

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo Y^1 a Y^2 společně s atomem dusíku, prostřednictvím kterého jsou Y^1 a Y^2 spojeny, tvoří monocyklickou heterocyklylovou skupinu;

R_7, R_8, R_9 a R_{10} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, pod podmínkou, že pouze jedna ze skupin R_7 a R_8 nebo jedna ze skupin R_9 a R_{10} je hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina, a dále pod podmínkou, že pokud R_7, R_8, R_9 a R_{10} je hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina, potom hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina není substituovaná vzhledem k N, O nebo S ve skupině Z;

25.07.00

Z je nepřítomna nebo je vybrána ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná nižší alkenylenová skupina, popřípadě substituovaná nižší alkinylenová skupina, skupina O, skupina $S(O)_p$, skupina NR_s, skupina $-NR_sC(O)-$ a skupina $-C(O)NR_s-$;

x je 1, 2, 3 nebo 4;

v je 2, 3 nebo 4; a

q a r jsou nezávisle na sobě 0, 1, 2 nebo 3, pod podmínkou, že q a r nejsou oba 0,

která je meziproduktem vhodným pro přípravu sloučeniny vzorce I.

Podrobný popis vynálezu

Definice

Pokud není uvedeno jinak, mají termíny použité v celém popise předkládaného vynálezu následující významy:

„Pacient" zahrnuje člověka nebo jiného savce.

„Alkylová skupina" je alifatická uhlovodíková skupina, která může být přímá nebo rozvětvená a obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku v řetězci. Výhodná alkylová skupina obsahuje 1 až 12 atomů uhlíku v řetězci. Rozvětvená znamená, že je k lineárnímu alkylovému řetězci připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina. „Nižší alkylová skupina" je skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v řetězci, která může být přímá nebo rozvětvená. Alkylová skupina může být substituovaná jedním nebo více „substituenty alkylové skupiny", které mohou být stejné nebo různé a patří mezi ně atom halogenu, cykloalkylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, aminoskupina, karbamoy-

25.07.00

lová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina a heteroarylalkyloxykarbonylová skupina. Mezi příklady alkylové skupiny patří methylová skupina, trifluormethylová skupina, cyklopropylmethylová skupina, cyklopentylmethylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, i-propylová skupina, n-butylová skupina, t-butylová skupina, n-pentylová skupina, 3-pentylová skupina, methoxyethylová skupina, karboxymethylová skupina, methoxykarbonylethylová skupina, benzyloxykarbonylmethylová skupina a pyridylmethyloxykarbonylmethylová skupina.

„Alkenylová skupina" je přímá nebo rozvětvená alifatická uhlovodíková skupina obsahující dvojnou vazbu uhlík-uhlík a obsahující 2 až 15 atomů uhlíku v řetězci. Výhodné alkenylové skupiny obsahují 2 až 6 atomů uhlíku v řetězci. Rozvětvená znamená, že je k lineárnímu alkenylovému řetězci připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina. „Nižší alkenylová skupina" je alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku v řetězci, která může být přímá nebo rozvětvená. Alkenylová skupina může být substituovaná jedním nebo více substituenty alkylové skupiny, které jsou definovány výše. Mezi příklady alkenylových skupin patří ethenylová skupina, propenylová skupina, n-butenylová skupina, i-butenylová skupina, 3-methylbut-2-enylová skupina, n-pentenylová skupina, heptenylová skupina, oktenylová skupina, decenylová skupina a podobně.

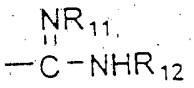
„Alkylenová skupina" je přímá nebo rozvětvená dvouvazná uhlovodíková skupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku. Výhodnými alkylenovými skupinami jsounižší alkylenové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Alkylenová skupina může být substituovaná jedním nebo více substituenty alkylové skupiny, které jsou defino-

25.07.00

vány výše. Mezi příklady alkylenové skupiny patří methylenová skupina, ethylenová skupina a podobně.

„Alkenylenová skupina" je dvouvazná skupina odvozená od přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny obsahující nejméně jednu dvojnou vaznu uhlík-uhlík. Výhodnými alkenylenovými skupinami jsou nižší alkenylenová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Alkenylenová skupina může být substituovaná jedním nebo více substituenty alkylové skupiny, které jsou definovány výše. Mezi příklady alkenylenových skupin patří skupina -CH=CH-, skupina $CH_2CH=CH$-, skupina -$C(CH_3)$=CH-, skupina -$CH_2CH=CHCH_2$-, a podobně.

„Alkinylenová skupina" je dvouvazná skupina odvozená od přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny obsahující nejméně jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík. Výhodnými alkinylenovými skupinami jsou skupina -CH≡CH-, skupina -CH≡CH-CH_2-, skupina -CH≡CH-$CH(CH_3)$- a podobně.

„Amidinoskupina" nebo „amidin" je skupina vzorce 

kde R_{11} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina R_6O_2C-, skupina R_6O-, skupina $R_6C(O)$-, kyanoskupina, popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, nitroskupina nebo skupina Y^1Y^2N- a skupina R_{12} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina. Výhodnými amidinoskupinami jsou skupiny, kde R_{11} je atom vodíku, skupina R_6O nebo popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina a R_{12} je stejná, jako bylo definováno výše. Nejvýhodnějšími amidinoskupinami jsou ty skupiny, kde R_{11} a R_{12} jsou atom vodíku.

25.07.00

„Bazický atom dusíku" je sp^2 nebo sp^3 hybridizovaný atom dusíku obsahující volný elektronový pár, který se může protonovat. Příklady bazických atomů dusíku, které se mohou popřípadě substituovat, pokud je to vhodné, jsou obsaženy v následujících skupinách: heteroarylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklenylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, kondenzovaná heterocyklylheterocyklenylová skupina, iminoskupina, aminoskupina a amidinoskupina.

„Cykloalkylová skupina" je nearomatický mono- nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém obsahující 3 až 10 atomů uhlíku. Mezi příklady monocyklického cykloalkylového kruhu patří cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina a podobně. Příklady multicyklické cykloalkylové skupiny jsou dekalinylová skupina, norbornylová skupina, adamantylová skupina a podobně. Cykloalkylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty cykloalkylové skupiny, které mohou být stejné nebo různé, mezi které patří oxoskupina, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylalkylová skupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, arylalkoxyskupina, acylová skupina, aroylová skupina, haloskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, alkylsulfinylová skupina, arylsulfinylová skupina, heteroarylsulfinylová skupina, alkylthioskupina, arylthioskupina, heteroarylthioskupina, arylalkylthioskupina, heteroarylalkylthioskupina, amidinoskupina, aminoskupina,

25.07.00

karbamoylová skupina nebo sulfamoylová skupina. Mezi výhodné substituenty cykloalkylové skupiny patří aminoskupina a amidinoskupina.

„Cykloalkenylová skupina" je nearomatický monocyklický nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém obsahující dvojnou vazbu uhlík-uhlík a obsahující 3 až 10 atomů uhlíku. Cykloalkenylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty cykloalkylové skupiny, které jsou definovány výše. Mezi příklady monocyklických cykloalkenylových skupin patří cyklopentenylová skupina, cyklohexenylová skupina nebo cykloheptenylová skupina a podobně. Mezi příklady multicyklických cykloalkenylových skupin patří norbornylenylová skupina. Výhodnými substituenty cykloalkenylové skupiny jsou aminoskupina a amidinoskupina.

„Heterocyklylová skupina" je naromatický nasycený monocyklický nebo multicyklický kruhový systém obsahující 3 až 10 atomů v kruhu, kdy kruh obsahuje jeden nebo více prvků jiných než je atom uhlíku. „Azaheterocyklylová skupina" je heterocyklylová skupina, kde jeden nebo více atomů v kruhovém systému je atom dusíku. Výhodná heterocyklylová skupina obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu, kde jeden nebo dva atomy kruhu jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku nebo atom síry. Termíny „aza", „oxo" nebo „thia", pokud se použijí jako předpony před názvem heterocyklylové skupiny znamenají, že kruhový systém obsahuje nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Hetrocyklylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty heterocyklylové skupiny, které mohou být stejné nebo různé a mezi „substituenty heterocyklylové skupiny" patří oxoskupina, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylalkylová skupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxyskupina,

25.07.00

aryloxyskupina, arylalkoxyskupina, acylová skupina, aroylová skupina, haloskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karboxyalkylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, alkoxykarbonylalkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, alkylsulfinylová skupina, arylsulfinylová skupina, heteroarylsulfinylová skupina, alkylthioskupina, arylthioskupina, heteroarylthioskupina, arylalkylthioskupina, heteroarylalkylthioskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina nebo sulfamoylová skupina. Mezi výhodné substituenty heterocyklylové skupiny aminoskupina, amidinoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, alkoxykarbonylalkylová skupina a karboxyalkylová skupina. Mezi příklady heterocyklylové skupiny patří piperidylová skupina, pyrrolidinylová skupina, piperazinylová skupina, pyrazolidinylová skupina, imidazolinylová skupina, tetrahydrofurylová skupina, morfolinylová skupina, thiomorfolinylová skupina, thiazolidinylová skupina, 1,3-dioxolanylová skupina, 1,4-dioxanylová skupina, 1,4-dithianylová skupina, 1,3,5-triathianylová skupina, tetrahydrothienylová skupina, tetrahydrothiopyranylová skupina, chinuklidinylová skupina a podobně. Thio nebo dusíková skupina heterocyklylové skupiny může být také popřípadě oxidována na odpovídající S-oxid, S,S-dioxid nebo N-oxid.

„Heterocyklenylová skupina" je heterocyklylová skupina, která je definovaná výše, která obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo uhlík-dusík. Termíny „aza", „oxo" nebo „thia", pokud se použijí jako předpony před názvem heterocyklenylové skupiny znamenají, že kruhový systém obsahuje nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Heterocyklenylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty heterocyklylové skupiny, které jsou definovány výše. Mezi příklady

25.07.00

heterocyklenylových skupin patří 2H-pyrrolylová skupina, 2-pyrrolinylová skupina, 3-pyrrolinylová skupina, 2-imidazolinylová skupina, 2-pyrazolinylová skupina, 2H-pyranylová skupina, 1,2-dihydropyridylová skupina, 1,4-dihydropyridylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydropyridylová skupina, tetrahydrothiofenylová skupina, tetrahydrothiopyranylová skupina a podobně. Výhodnými substituenty heterocyklylové skupiny jsou aminoskupina, amidinoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, alkoxykarbonylalkylová skupina a karboxyalkylová skupina. Thio nebo dusíková skupina heterocyklenylové skupiny může být také popřípadě oxidována na odpovídající S-oxid, S,S-dioxid nebo N-oxid.

„Arylová skupina" je šestičlenný až desetičlenný monocyklický nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém. Arylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty arylové skupiny, které mohou být stejné nebo různé, kdy „substituenty arylové skupiny" jsou atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylalkylová skupina, aryldiazoskupina, heteroaryldiazoskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, arylalkoxyskupina, acylová skupina, aroylová skupina, haloskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, alkylsulfinylová skupina, arylsulfinylová skupina, heteroarylsulfinylová skupina, alkylthioskupina, arylthioskupina, heteroarylthioskupina, arylalkylthioskupina, heteroarylalkylthioskupina, arylazoskupina, heteroarylazoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, karbamoylová skupina a sulfamoylová skupina. Výhodné arylové skupiny jsou popřípadě substituovaná fenylová skupina nebo po-

25.07.00

případě substituovaná nafthylová skupina. Mezi výhodné substituenty arylové skupiny patří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina.

„Heteroarylová skupina je pětičlenný až desetičlenný aromatický monocyklický nebo multicyklický kruhový systém, kde jeden nebo více atomů v kruhovém systému je jiný prvek, než je atom uhlíku. Výhodná heteroarylová skupina obsahuje jeden až čtyři heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry. Termíny „aza", „oxo" nebo „thia", pokud se použijí jako předpony před názvem heteroarylové skupiny, znamenají, že kruhový systém obsahuje nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Heteroarylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty arylové skupiny, které jsou definovány výše. Příklady heteroarylových skupin jsou pyrrolylová skupina, pyrazinylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, pyridazinylová skupina, isoxazolylová skupina, isothiazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, pyrazolylová skupina, triazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, thiadiazolylová skupina, thienopyridylová skupina, pyrrolopyridylová skupina, furanopyridylová skupina, furazanylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina, chinolizinylová skupina, imidazo[1,2-a]pyridylová skupina, fthalazinylová skupina, imidazo[2,1-b]thiazolylová skupina, benzofuranylová skupina, indolylová skupina, isoindolylová skupina, indolizinylová skupina, indazolylová skupina, azaindolylová skupina, benzimidazolylová skupina, benzothienylová skupina, benzisoxazolylová skupina, benzothiazolylová

25.07.00

skupina, purinylová skupina, benzotriazolylová skupina, 1,8-nafthyridinylová skupina, pteridinylová skupina, chinolinylová skupina, imidazolylová skupina, isochinolinylová skupina, cinnolinylová skupina, triazinylová skupina, benzotriazinylová skupina a podobně. Výhodnými substituenty heteroarylové skupiny jsou atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina. Pokud heteroarylová skupina obsahuje atom dusíku, může se atom dusíku oxidovat na N-oxid.

„Kondenzovaná arylcykloalkylová skupina" znamená kondenzovanou arylovou a cykloalkylovou skupinu, které jsou definovány výše. Výhodné kondenzované arylcykloalkylové skupiny jsou ty, kde jejich arylovou skupinou je fenylová skupina a cykloalkylová skupina obsahuje 5 až 6 atomů uhlíku. Příklady kondenzovaných fenylcykloalkylových skupin jsou 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, indanylová skupina a podobně. Kondenzovaná arylcykloalkylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty kondenzované arylcykloalkylové skupiny, mezi které patří alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylalkylová skupina, aryldiazoskupina, heteroaryldiazoskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, arylalkoxyskupina, acylová skupina, aroylová skupina, haloskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, alkylsulfinylová skupina, arylsulfinylová skupina, heteroarylsulfinylová skupina, alkylthioskupina, arylthiosku-

25.07.00

pina, heteroarylthioskupina, arylalkylthioskupina, heteroarylalkylthioskupina, arylazoskupina, heteroarylazoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, karbamoylová skupina a sulfamoylová skupina. Cykloalkylová skupina je dále popřípadě substituovaná oxoskupinou. Výhodnými substituenty fenylcykloalkylové skupiny jsou atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina.

„Kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina" je kondenzovaná arylová a cykloalkenylová skupina, které jsou definovány výše. Výhodnými kondenzovanými arylcykloalkyenlovými skupinami jsou ty skupiny, kde jejich arylovou skupinou je fenylová skupina a cykloalkenylová skupina obsahuje 5 až 6 atomů uhlíku. Kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty arylcykloalkylové skupiny, které jsou definovány výše. Příklady kondenzovaných fenylcykloalkenylových skupin jsou 1,2-dihydronaftylenylová skupina, indenylová skupina a podobně. Cykloalkylová skupina je dále popřípadě substituovaná oxoskupinou. Výhodnými substituenty jsou atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina.

„Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina" je kondenzovaná arylová skupina a heterocyklylová skupina, která je definovaná výše. Výhodnými arylheterocyklylovými skupinami jsou ty, kde

25.07.00

jejich arylovou skupinou je fenylová skupina a jejich heterocyklylová skupina obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu, kde jeden nebo dva atomy v kruhu jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry. Termíny „aza", „oxo" nebo „thia", pokud se použijí jako předpony před heterocyklylovou částí názvu kondenzované arylheterocyklylové skupiny, znamenají, že heterocyklylová skupina obsahuje nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Příklady kondenzovaných fenylheterocyklylových systémů jsou indolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinylová skupina, 1H-2,3-dihydroisoindolylová skupina, 2,3-dihydrobenz[f]isoindolylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]isochinolinylová skupina a podobně. Kondenzovaná fenylheterocyklylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty fenylcykloalkylové skupiny, které jsou definovány podle vynálezu. Heterocyklylová skupina je dále popřípadě substituovaná oxoskupinou. Mezi výhodné substituenty patří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklylové skupiny mohou být popřípadě oxidovány na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid.

„Kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina" je kondenzovaná arylová a heterocyklenylová skupina, které jsou definovány výše. Termíny „aza", „oxo" nebo „thia", pokud se použijí jako předpony před heterocyklenylovou částí názvu kondenzované arylheterocyklenylové skupiny, znamenají, že heterocyklenylová skupina obsahuje nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodnými kondenzovanými arylheterocyklylovými skupinami jsou

25.07.00

ty, jejichž arylovou částí je fenylová skupina a jejichž heterocyklylová část obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu, kdy jeden nebo dva atomy v kruhu jsou nezávisle na sobě vybrány z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry. Příklady výhodných kondenzovaných arylheterocykloalkenylových kruhových systémů jsou 3H-indolinylová skupina, 1H-2-oxochinolylová skupina, 2H-1-oxo-isochinolylová skupina a podobně. Kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty kondenzované arylcykloalkylové skupiny, které jsou definovány výše. Heterocyklylová skupina je dále popřípadě substituovaná oxoskupinou. Mezi výhodné substituenty patří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklenylové skupiny jsou popřípadě oxidované na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid.

„Kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina" je kondenzovaná heteroarylová a cykloalkylová skupina, které jsou definovány výše. Termíny „aza", „oxo" nebo „thia", pokud se použijí jako předpony před heteroarylovou částí názvu kondenzované heteroarylcykloalkylové skupiny, znamenají, že heteroarylová skupina obsahuje nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodnými kondenzovanými heteroarylcykloalkylovými skupinami jsou ty skupiny, kde jejich heteroarylová část obsahuje 5 až 6 atomů kruhu, kde jeden nebo dva atomy kruhu jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry a cykloalkylová skupina obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu. Příklady výhodných kondenzovaných heteroarylcykloalkylových skupin jsou 5,6,7,8-tetrahydroisochinolylová skupina,

25.07.00

5,6,7,8-tetrahydrochinoxalinylová skupina, 5,6,7,8-tetrahydrochinazolylová skupina, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolylová skupina, 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolylová skupina, 1H-4-oxa-1,5-diazanaftalen-2-onylová skupina, 1,3-dihydroimidizole-[4,5]-pyridin-2-onylová skupina a podobně. Kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty fenylcykloalkylové skupiny, které jsou definované výše. Cykloalkylová skupina je dále popřípadě substituovaná oxoskupinou. Mezi výhodné substituenty patří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina. Atom dusíku hete-roarylové části kondenzované heteroarylcykloalkylové skupiny je popřípadě oxidovaný na N-oxid.

„Kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina" je pětičlenná nebo šestičlenná heteroarylová skupina kondenzovaná s cykloalkenylovým kruhem. Termíny „aza", „oxo" nebo „thia", pokud se použijí jako předpony před heteroarylovou částí názvu kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny, znamenají, že cykloalkenylová skupina obsahuje nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodnými kondenzovanými heteroarylcykloalkenylovými skupinami jsou ty, kde heteroarylová část obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu, kde jeden nebo dva atomy v kruhu jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry a cykloalkenylová část obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu. Příklady výhodných kondenzovaných heteroarylcykloalkenylových skupin zahrnují 5,6-dihydroisochinolylovou skupinu, 5,6-dihydrochinoxalinylovou skupinu, 5,6-dihydrochinazolinylovou skupinu, 4,5-dihydro-1H-benzimida-

25.07.00

zolylovou skupinu, 4,5-dihydrobenzoxazolylovou skupinu a podobně. Kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty kondenzované fenylcykloalkylové skupiny, které jsou definovány výše. Cykloalkenylová skupina je dále popřípadě substituovaná oxoskupinou. Mezi výhodné substituenty patří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina. Atom dusíku heteroarylové části kondenzované heteroarylcykloalkylové skupiny je popřípadě oxidovaný na N-oxid.

„Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina" je kondenzovaná heteroarylová skupina a heterocyklylová skupina, které jsou definovány výše. Termíny „aza", „oxo" nebo „thia", pokud se použijí jako předpony před heteroarylovou částí nebo heterocyklylovou částí názvu kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny, znamenají, že heteroarylová skupina nebo heterocyklylová skupina obsahuje nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodnými heteroarylheterocyklylovými skupinami jsou kruhové systémy, kde jeden nebo dva atomy kruhu heteroarylové skupiny jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry a heterocyklylová část obsahuje 5 až 6 atomů kruhu, kde jeden nebo dva atomy kruhu jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry. Příklady kondenzovaných heteroarylheterocyklylových skupin jsou 2,3-dihydro-1H pyrrol-[3,4-b]chinolin-2-ylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrobenz [b]-[1,7]naftyridin-2-ylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrobenz [b]-[1,6]naftyridin-2-ylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]indol-2-ylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[4,3-

25.07.00

b]indol-2-ylová skupina, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-ylová skupina, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-ylová skupina, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-ylová skupina, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-ylová skupina, 5,6,7,8-tetrahydro[1,7]naftyridinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydro[2,7]naftyridylová skupina, 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridylová skupina, 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridylová skupina, 3,4-dihydro-2H-1-oxa-4,6-diazanafthalenylová skupina, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridylová skupina, 6,7-dihydro-5,8-diazanaftalenylová skupina a podobně. Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty kondenzované arylcykloalkylové skupiny, které jsou definované výše. Heterocyklylová skupina je dále popřípadě substituovaná oxoskupinou. Mezi výhodné substituenty patří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina. Atom dusíku heteroarylové části je popřípadě oxidovaný na N-oxid. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklylové části je popřípadě oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid.

„Kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina" je kondenzovaná heteroarylová skupina a heterocyklenylová skupina, které jsou definované výše. Termíny „aza", „oxo" nebo „thia", pokud se použijí jako předpony před heteroarylovou částí nebo heterocyklenylovou částí názvu kondenzované heteroarylheterocyklenylové skupiny, znamenají, že heteroarylová skupina nebo heterocyklenylová skupina obsahuje nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodnými kondenzovanými heteroarylcykloalkenylovými skupinami jsou kruhové systémy, kde jejich hete-

25.07.00

roarylová část obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu, kdy jeden nebo dva atomy kruhu jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry a heterocyklenylová část obsahuje 5 až 6 kruhových atomů, kdy jeden nebo dva atomy kruhu jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry. Příklady kondenzovaných heteroarylheterocyklenylových skupin jsou 7,8-dihydro[1,7]naftyridinylová skupina, 1,2-dihydro[2,7]-naftyridinylová skupina, 6,7-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridylová skupina a podobně. Kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty kondenzované arylcykloalkylové skupiny, které jsou definovány výše. Heterocyklenylová skupina je dále popřípadě substituovaná oxoskupinou. Mezi výhodné substituenty patří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, alkylaminoskupina, aminoskupina, karbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a amidinoskupina. Atom dusíku heteroarylové části je popřípadě oxidovaný na N-oxid. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklenylové skupiny je popřípadě oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid.

„Arylalkylová skupina" je aryl-alkylová skupina, kde arylová skupina a alkylová skupina jsou definovány výše. Výhodné arylalkylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Příklady arylalkylových skupin jsou benzylová skupina, 2-fenethylová skupina a naftalenmethylová skupina.

„Heteroarylalkylová skupina" je heteroaryl-alkylová skupina, kde heteroarylová skupina a alkylová skupina jsou definovány podle vynálezu. Výhodná heteroarylalkylová skupina obsahuje

25.07.00

nižší alkylovou skupinu. Příklady heteroarylalkylových skupin jsou thienylmethylová skupina, pyridylmethylová skupina, imidazolylmethylová skupina a pyrazinylmethylová skupina.

„Arylalkenylová skupina" je aryl-alkenylová skupina, kde arylová a alkenylová skupina jsou definovány výše. Příkladem arylalkenylové skupiny je 2-fenethenylová skupina.

„Heteroarylalkenylová skupina" je heteroaryl-alkenylová skupina, kde heteroarylová skupina a alkenylová skupina jsou definovány podle vynálezu. Výhodné heteroarylalkenylové skupiny obsahují nižší alkenylovou skupinu. Příklady heteroarylalkenylových skupin jsou thienylethenylová skupina, pyridylethenylová skupina, imidazolylethenylová skupina a pyrazinylethenylová skupina.

„Hydroxyalkylová skupina" je HO-alkylová skupina, kde alkylová skupina je definována podle vynálezu. Výhodná hydroxyalkylová skupina obsahuje nižší alkylovou skupinu. Mezi příklady hydroxyalkylových skupin patří hydroxymethylová skupina a 2-hydroxyethylová skupina.

„Acylová skupina" je skupina H-CO- nebo skupina alkyl-CO-, kde alkylová skupina je definovaná výše. Výhodné acylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Mezi příklady acylových skupin patří formylová skupina, acetylová skupina, propanoylová skupina, 2-methylpropanoylová skupina, butanoylová skupina a palmitoylová skupina.

„Aroylová skupina" je skupina aryl-CO-, kde arylová skupina je definovaná podle vynálezu mezi příklady aroylových skupin patří benzoylová skupina a 1- a 2-naftoylová skupina.

25.07.00

„Aryldiazoskupina" je skupina aryl-N=N-, kde arylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady aryldiazoskupin patří fenyldiazoskupina a naftyldiazoskupina.

„Heteroaroylová skupina" je skupina heteroaryl-CO-, kde heteroarylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady heteroaroylových skupin patří thiofenoylová skupina a pyridinoylová skupina.

„Heteroaryldiazoskupina" je skupina heteroaryl-N=N- kde heteroarylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady heteroaryldiazoskupin patří pyridyldiazoskupina a thienyldiazoskupina.

„Alkoxyskupina" je skupina alkyl-O-, kde alkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady alkoxyskupin patří methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, i-propoxyskupina, n-butoxyskupina a heptoxyskupina.

„Aryloxyskupina" je skupina aryl-O-, kde arylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady aryloxyskupin patří fenoxyskupina a naftoxyskupina.

„Arylalkyloxyskupina" je skupina arylalkyl-O-, kde arylalkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady arylalkyloxyskupin patří benzyloxyskupina a 1- nebo 2-naftalenmethoxyskupina.

„Alkylthioskupina" je skupina alkyl-S-, kde alkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady alkylthioskupin patří methylthioskupina, ethylthioskupina, i-propylthioskupina a heptylthioskupina.

25.07.00

„Arylthioskupina" je skupina aryl-S-, kde arylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady arylthioskupin fenylthioskupina a naftylthioskupina.

„Arylalkylthioskupina" je skupina arylalkyl-S-, kde arylalkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady arylalkylthioskupin patří benzylthioskupina.

„Aminoskupina" je skupina vzorce Y^1Y^2N-, kde Y^1 a Y^2 jsou definovány podle vynálezu. Mezi příklady výhodných aminoskupin patří aminoskupina (H_2N-), methylaminoskupina, dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, benzylaminoskupina nebo fenethylaminoskupina.

„Aminoalkylová skupina" je Y^1Y^2N-alkylenová skupina, kde Y^1, Y^2 a alkylenová skupina jsou definovány podle vynálezu.

„Alkoxykarbonylová skupina" je skupina alkyl-O-CO-, kde alkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady alkoxykarbonylových skupin patří methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo t-butyloxykarbonylová skupina.

„Alkoxykarbonylalkylová skupina" je alkyl-O-CO-alkylenová skupina, kde alkylová skupina a alkylenová skupina jsou definovány podle vynálezu.

„Aryloxykarbonylová skupina" je skupina aryl-O-CO-, kde arylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady aryloxykarbonylových skupin patří fenoxykarbonylová skupina a naftoxykarbonylová skupina.

„Arylalkoxykarbonylová skupina" je skupina arylalkyl-O-CO-, kde arylalkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady arylalkoxykarbonylových skupin patří benzyloxykarbonylová skupina.

25.07.00

„Karbamoylová skupina" je skupina vzorce Y^1Y^2CO-, kde Y^1 a Y^2 jsou definovány podle vynálezu. Mezi příklady karbamoylových skupin patří karbamoylová skupina (H_2NCO-) a dimethylaminokarbamoylová skupina (Me_2NCO-).

„Sulfamoylová skupina" je skupina vzorce $Y^1Y^2NSO_2$-, kde Y^1 a Y^2 jsou definovány podle vynálezu. Mezi příklady sufamoylových skupin patří aminosulfamoylová skupina (H_2NSO_2-) a dimethylaminosulfamoylová skupina (Me_2NSO_2-).

„Acylaminoskupina" je skupina acyl-NH-, kde acylová skupina je definovaná podle vynálezu.

„Aroylaminoskupina" je skupina aroyl-NH-, kde aroylová skupina je definovaná podle vynálezu.

„Alkylsulfonylová skupina" je skupina alkyl-SO_2-, kde alkylová skupina je definovaná výše. Výhodná alkylsulfonylová skupina obsahuje nižší alkylovou skupinu.

„Alkylsulfinylová skupina" je skupina alkyl-SO-, kde alkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Výhodná alkylsulfinylová skupina obsahuje nižší alkylovou skupinu.

„Arylsulfonylová skupina" je skupina aryl-SO_2-, kde arylová skupina je definovaná podle vynálezu.

„Arylsulfinylová skupina" je skupina aryl-SO-, kde arylová skupina je definovaná podle vynálezu.

„Haloskupina" nebo „atom halogenu" je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu. Výhodný je atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a výhodnější je atom fluoru nebo atom chloru.

„Skupina chránící atom dusíku" je snadno odstranitelná skupina, která je odborníkům pracujícím v této oblasti známá pro

25.07.00

chránění aminoskupiny proti nežádoucí reakci během syntézy a která je nechá selektivně odstranit. Použití skupin chránících atom dusíku proti nežádoucí reakci během syntézy je odborníkům pracujícím v této oblasti dobře známé a také je známo mnoho takových chránících skupin, například z T.H. Greene a P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, druhé vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), přičemž tato publikace je zde uvedena jako odkaz. Výhodnými skupinami chránícími atom dusíku jsou formylová skupina, acetylová skupina, chloracetylová skupina, trichloracetylová skupina, o-nitrofenylacetylová skupina, o-nitrofenoxyacetylová skupina, trifluoracetylová skupina, acetoacetylová skupina, 4-chlorbutyrylová skupina, isobutyrylová skupina, o-nitrocinnamoylová skupina, pikolinoylová skupina, acylisothiokyanátová skupina, aminokaproylová skupina, benzoylová skupina a podobně a acyloxyskupina, jako je methoxykarbonylová skupina, 9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina, 2,2,2-trifluorethoxykarbonylová skupina, 2-trimethylsilylethoxykarbonylová skupina, vinyloxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina, t-butyloxykarbonylová skupina (BOC), 1,1-dimethylpropinyloxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina (CBZ), p-nitrofenylsulfinylová skupina, p-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina (Alloc) a podobně.

„Oxoskupina" je karbonylová skupina (>C=O).

„Sloučenina podle předkládaného vynálezu" a ekvivalenty tohoto výrazu, znamenají sloučeniny obecného vzorce I, které jsou popsány výše, přičemž tento výraz zahrnuje proléčiva, farmaceuticky přijatelné soli a solváty, například hydráty, pokud to souvislosti dovolují. Rozumí se, že se aktivita jednotlivých sloučenin vzorce I mění v závislosti na individuální sloučenině a použitém testu. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu

25.07.00

zahrnují všechny sloučeniny vzorce I, které mají *in vitro* aktivitu vyšší než 10 % při 3,9 μM při *in vitro* enzymovém testu faktoru Xa, který je popsaný podle vynálezu. Podobně pokud jde o meziprodukty, ať již to je či není uvedeno, pokud to souvislosti umožňují, zahrnují tyto meziprodukty také soli a solváty. Pro ujasnění jsou zvláštní případy, kdy to souvislosti umožňují někdy vyznačeny v textu, ale tyto případy jsou pouze ilustrativní a nelze je považovat za vyloučení ostatních případů, kdy to souvislost umožňuje.

„Proléčivo" znamená formu sloučeniny vzorce I, která může ale nemusí být sama biologicky aktivní, ale lze ji převést, například metabolicky nebo solvolyticky nebo jiným fyziologickým způsobem, na biologicky aktivní chemickou látku a toto proléčivo je vhodné pro podávání pacientovi bez nežádoucí toxicity, dráždění, alergické reakce a podobně a je účinné při požadovaném použití. Mezi tyto formy patří formy ketalu, esteru a obojetného iontu. Proléčivo se převádí *in vivo* na mateřskou sloučeninu vzorce uvedeného výše například pomocí hydrolýzy v krvi. Diskuse tohoto jevu je uvedena například v T. Higuchi a V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, A. C. S. Symposium Series, a v Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, přičemž obě tyto publikace jsou zde uvedeny jako odkazy.

„Solvát" znamená fyzikální spojení sloučeniny podle předkládaného vynálezu s jednou nebo více molekulami rozpouštědla. Toto fyzikální spojení zahrnuje mnoho stupňů iontové a kovalentní vazby, včetně vodíkové vazby. V určitých případech je možné solvát izolovat, například když je jedna nebo více molekul rozpouštědla začleněna do krystalové mřížky pevného krystalu. „Solvát" zahrnuje jak fázi roztoku, tak izolovatelné

25.07.00

solváty. Mezi příklady solvátů patří ethanoláty, methanoláty a podobně. „Hydrát" je solvát, kde rozpouštědlem je voda.

Pokud je sloučenina podle vynálezu substituovaná bazickou skupinou, mohou se tvořit kyselé adiční soli. Kyseliny, které se mohou použít pro přípravu kyselých adičních solí, zahrnují s výhodou ty, které poskytují v kombinaci s volnou bazí farmaceuticky přijatelné soli, to znamená soli, jejichž anionty nejsou toxické vzhledem k pacientovi ve farmaceutické dávce soli tak, že se výhodné účinky, které jsou vlastní volné bázi, neruší vedlejšími účinky působením aniontů. Ačkoli jsou farmaceuticky přijatelné soli jmenovaných bazických sloučenin výhodné, všechny kyselé adiční soli jsou vhodné jako zdroje formy volné báze a některé soli jsou jako takové vhodné pouze jako meziprodukty, například pokud se tato forma soli použije pro účely čištění a identifikace nebo když se použije jako meziprodukt při přípravě farmaceuticky přijatelné soli pomocí iontově výměnných postupů. Farmaceuticky přijatelné soli podle předkládaného vynálezu jsou takové soli, které jsou odvozeny od následujících kyselin: minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová; a organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina malonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklohexylsulfamová, kyselina chinová a podobně. Mezi odpovídající kyselé adiční soli patří: hydrohalogenidy, například hydrochlorid a hydrobromid, sulfát, fosfát, nitrát, sulfamát, acetát, citrát, laktát, tartrát, malonát, oxalát, salicylát, propionát, sukcinát, fumarát, maleát, methylen-bis-β-hydroxy-naftoáty, gentisáty, mesyláty, isethionáty a di-p-toluoyl-tartrátmethansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát, p-toluensulfonát, cyklohexylsulfamát a chinát.

25.07.00

Kyselé adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se připraví reakcí volné báze s příslušnou kyselinou za použití známých nebo upravených způsobů. Například se kyselá adiční sůl sloučenin podle předkládaného vynálezu připraví buď rozpuštěním volné báze ve vodném nebo alkoholovém roztoku nebo jiném vhodném roztoku obsahujícím vhodnou kyselinu a izolací soli odpařením roztoku nebo reakcí volné báze a kyseliny v organickém rozpouštědle, kdy se sůl oddělí přímo nebo se může izolovat odpařením roztoku.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou regenerovat z kyselých adičních solí za použití známých nebo upravených způsobů. Například se mateřská sloučenina podle předkládaného vynálezu může regenerovat ze své kyselé adiční soli reakcí s bazí, například vodným roztokem roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo vodným roztokem amoniaku.

Pokud je sloučenina podle předkládaného vynálezu substituovaná kyselou skupinou, může tvořit bazickou adiční sůl. Báze, které se mohou použít pro přípravu bazických adičních solí zahrnují s výhodou ty, které po kombinaci s volnou kyselinou poskytují farmaceuticky přijatelné soli, to znamená soli, jejichž kationty jsou ve farmaceutické dávce soli pro organismus živočicha netoxické a nedochází k poškození výhodného účinku volné kyseliny vedlejšími účinky způsobenými kationtem. Farmaceuticky přijatelné soli, včetně například solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin jsou podle předkládaného vynálezu odvozeny od následujících bazí: hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, hydroxid zinečnatý, amoniak, trimethylamin, triethylamin, ethylendiamin, n-methylglukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, n-benzylfenethyl-

25.07.00

amin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, tetramethylamoniumhydroxid a podobně.

Kovové soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se mohou získat uvedením hydridu, hydroxidu, uhličitanu nebo podobné reaktivní sloučeniny vybraného kovu do styku s vodným nebo organickým roztokem sloučeniny ve formě volné kyseliny. Použitým volným rozpouštědlem může být voda nebo směs vody a organického rozpouštědla, s výhodou alkoholu, jako je methanol, ethanol, ketonu, jako je aceton, alifatického etheru, jako je tetrahydrofuran nebo esteru, jako je ethylacetát. Tyto reakce se obvykle provádějí při teplotě místnosti, ale pokud je to vhodné, mohou se provádět při zahřívání.

Soli sloučenin podle předkládaného vynálezu s aminy se mohou získat uvedením aminu ve vodném nebo organickém rozpouštědle do styku se sloučeninou ve formě volné kyseliny. Mezi vhodná vodná rozpouštělda patří voda a směsi vody s alkoholy, jako je methanol nebo ethanol, ethery, jako je tetrahydrofuran, nitrily, jako je acetonitril nebo ketony, jako je aceton. Soli s aminokyselinami se mohou připravit podobným způsobem.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou regenerovat z bazických adičních solí za použití známých nebo upravených způsobů. Mateřská sloučenina podle předkládaného vynálezu se může například regenerovat z bazické adiční soli reakcí s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou.

Stejně jako jsou soli sloučenin podle předkládaného vynálezu vhodné samotné jako aktivní sloučeniny, jsou také vhodné pro účely čištění sloučenin, kdy se například využijí rozdíly v rozpustnosti mezi solí a mateřskou sloučeninou, vedlejšími produkty a/nebo výchozími látkami za použití postupů, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známé.

25.07.00

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou vykazovat stereoizomerii, protože je ve sloučenině přítomno jedno nebo více asymetrických nebo chirálních center. Předkládaný vynález zahrnuje různé stereoizomery a jejich směsi. Požadované enantiomery se získají pomocí chirální syntézy z komerčně dostupných chirálních výchozích látek způsoby, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známé nebo se mohou získat ze směsí enantiomerů pomocí jejich štěpení za použití známých postupů.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou vykazovat také geometrickou izomerii. Mezi geometrické izomery patří cis a trans formy sloučenin podle předkládaného vynálezu obsahujících alkenylové nebo alkenylenylové skupiny. Předkládaný vynález zahrnuje jednotlivé geometrické izomery a stereoizomery a jejich směsi.

Výhodná provedení:

Mezi sloučeniny podle předkládaného vynálezu patří například následující sloučeniny (nejde o vyčerpávající přehled):

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-[4-(4-Methoxybenzensulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

4-[4-(5-Chloro-thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-[4-(6-Chloro-thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

4-[2-Oxo-4-(thieno[2,3-c]pyridin-2-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

4-[4-(7-Chlorthieno[2,3-c]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

4-[4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

25.07.00

4-[4-(4-Chlorthieno[3,2-c]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-[2-Oxo-4-(toluen-4-sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

4-[4-(Benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

4-Amino-3-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

3-[2-Oxo-4-(toluen-4-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

3-[4-(6-Fluoro-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

3-[4-(4-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

3-[4-(5-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

3-[4-(6-Methoxynaftalen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

3-{4-[5-(5-Nitro-pyridin-2-sulfonyl)-thiofen-2-sulfonyl]-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl}-benzamidin,

3-[4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

3-{4-[2-(3-Chlorfenyl)ethensulfonyl]-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl}benzamidin,

3-[2-Oxo-4-(4-fenylazobenzensulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

3-[4-(Benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

4-[4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-{4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}benzamidin,

3-{4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}benzamidin,

25.07.00

3-[4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)piperazin-2-on,

6-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-1H-chinolin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-thieno[2,3-c]pyridin-3-ylmethylpiperazin-2-on,

1-(2-Aminochinoxalin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-thieno[2,3-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on,

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl-piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-hydroxyisochinolin-6-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-chlorisochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

7-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-2H-isochinolin-1-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(7-Aminothieno[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-chinolin-6-ylmethyl-piperazin-2-on,

7-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-1H-chinolin-2-on,

25.07.00

1-(2-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Amino-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-isochinolin-6-yl-methylpiperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(dekahydroisochinolin-6-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(dekahydroisochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Amino-thieno[3,2-c]pyridin-3-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

(+/-)-[1-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-oxo-4-thieno-[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-yl]octová kyselina,

(+/-)-[1-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-oxo-4-thieno-[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl-piperázin-2-yl]octová kyselina,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

(3S)-1-(7-Chlorisochinolin-3-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(3S)-1-(7-Chlorisochinolin-3-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

(S)-4-[3-(S-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-ethyl-1-(4-hydroxy-chinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(4-methoxybenzyl)piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4,6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(5-methoxy-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(3,5-dibrom-4-methoxy-fenyl)[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-2-on,

3-[4-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-7-fluor-1H-chinolin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

3-(4-Bifenyl-3-ylmethyl-3-oxopiperazin-1-ylmethyl)-benzamidin,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1,4-Bis-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(7-chlor-isochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d)pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on,

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

25.07.00

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-(4-Cyklohexylmethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)allyl]-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)-benzyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methyl-1-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

3-chlorbenzylamid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-sulfonové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-chlorbenzylamid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-sulfonové kyseliny,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-isoxazol-3-ylthiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

[2-(3-chlorfenyl)ethyl]amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny,

[2-(4-chlorfenyl)ethyl]amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-(3-Aminobenzensulfonyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-methylpiperazin-2-on,

(+/-)-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-1-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-oxo-piperazin-2-yl]octová kyselina,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-hydroxychinazolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-hydroxychinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno(3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[3-(4-brom-thiofen-2-yl)-akryloyl]piperazin-2on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)akryloyl]piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]py-ridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(5-oxy-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-methyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(3-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Brombenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyri-din-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-[3-Oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]thiofen-6-karbonitril,

4-(5'-Chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

4-[2-(4-Chlorfenyl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

{2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl}octová kyselina,

4-(5-Pyridin-4-ylthiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

ethylester {2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl}octové kyseliny,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorthieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester {2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}octové kyseliny,

2-[3-Oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-sulfonyl]benzo[b]thiofen-5-karbonitril,

4-(5-Aminomethylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-{2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl}acetamid,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(1H-Benzimidazol-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Aminomethylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

25.07.00

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethansulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(2-Benzo[b]thiofen-2-yl-ethensulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlor-4-methoxythiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on,

4-(6-Fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester {2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}octové kyseliny,

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Amino-1H-pyrrolo(3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-5-(±)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester (±)-1-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester (±)-1-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(±)-1-(6-Chlorbenzo(b]thiofen-2-sulfonyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylová kyselina,

(±)-4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

methylester (-)-1-(2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester (+)-1-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-6-(R)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(R)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester (±)-4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester (±)-4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(±)-4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylová kyselina,

(±)-4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylová kyselina,

(±)-4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(±)-4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-6-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

amide (±)-4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[2-(4-Chlorfenyl)-ethensulfonyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzothioazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzothioazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-7-chlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-allyl]piperazin-2-on,

ditrifluoracetát 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-2-(E)-enyl]piperazin-2-onu,

ditrifluoracetát 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-2-methyl-(E)-allyl]piperazin-2-onu,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromfuran-2-yl)-(E)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-methoxypyridin-3-yl)-(E)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-allyl]-4-oxypiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-prop-2-inyl]piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-prop-2-inylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-bifenyl-2-ylprop-2-inyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl-oxy)ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-4-methyl-thiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzofuran-2-yl-methyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5,7-dichlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-p-tolylprop-2-inyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-m-tolyl-prop-2-inyl)-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)-prop-2-inyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)-prop-2-inyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(2-chlorfenyl)-prop-2-inyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-bifenyl-4-yl-prop-2-inyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4,5-dibromthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-bifenyl-3-ylprop-2-inyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(2,5-dichlorthiofen-3-yl)prop-2-inyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)propyl]-piperazin-2-on,

1,4-Bis-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-nitrothiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlorpyridin-3-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromfuran-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(5-methylthiofen-2-yl)-penta-2,4-dienyl]-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethy)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-methylthiofen-2-yl)-allyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-methoxythiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

4-(1-Amino-7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-N-(5-chlorthiofen-2-yl)acetamid,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(3-chlorfenyl)-2-(S)-hydroxyethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(3-chlorfenylsulfanyl)-ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-methylen-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-11 6-benzo[b]thiofen-3-yl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-nitrofenyl)allyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlor-benzo[b]thiofen-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-(4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl)-N-(4-chlorfenyl)acetamid,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[1-(4-chlorfenyl)-pyrrolidin-3-yl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)propyl)-piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)-akrylová kyselina,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlor-1-hydroxyisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-isochinolin-3-ylmethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Amino-chinazolin-7-ylmethyl)-4-[1-(3-chlorfenyl)pyrrolidin-3-yl]-piperazin-2-on,

1-(4-Amino-chinazolin-7-ylmethyl)-4-(1,7-dichlorisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(2-Amino-7-chlorchinolin-3-ylmethyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(4-chlorfenylsulfanyl)-ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(4-chlorfenoxy)ethyl)-piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-6-chlor-4H-benzo[1,4]thiazin-3-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2,7-dichlorchinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

ethylester 2-[[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-(4-chlorfenyl)methyl]akrylové kyseliny,

ethylester 2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)akrylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)allyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)allyl]-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-7-fluoro-1H-chinolin-2-on,

3-[4-(4-Amino-chinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-6-chlor-1H-chinoxalin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-6-chlor-3H-chinazolin-4-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-thiofen-2-yl-propyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorchinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-5,7-dichlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6,7-dichlor-benzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-5-chlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-[2,3']bithiofenyl-5'-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Amino-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlor-chinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-brom-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-nitrobenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-(3-chlorfenyl)thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-3-methoxybenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl)-6-chlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-trifluoromethyl-1H-benz-imidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-methyl-[2,2']bithio-fenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-3,3'-dimethyl-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3,5-dibrom-4-methoxy-fenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-methyl-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-3'-methyl-[2,2']-bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-benzoimidazol-2-ylme-thyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-brom-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxin-6-yl)oxazol-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5,6-dichlor-benzo[b]thio-fen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4,5-dichlor-benzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzoxazol-2-yl-methyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-5-fluorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-chlor-5-fluorbenzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-3-methyl-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-thieno[3,2-b]-pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5,6-dichlor-1H-benz-imidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-benzooxazol-2-yl-benzyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(4-chlorfenyl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2,2']bithiofenyl-5-yl-methyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-fluorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-fluorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(1-methyl-5-trifluor-methyl-1H-pyrazol-3-yl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3,4-dimethylthieno[2,3-b]-thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-chlor-3-methylbenzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-3-methylbenzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(2-methyl-5-trifluor-methyl-2H-pyrazol-3-yl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(3-nitrofenyl)furan-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorthieno[3,2-b]-pyridin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(4-methoxyfenyl)-thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-hydroxy-2-pyridin-2-yl-pyrimidin-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-fluorofenoxy)benzyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(4-chlorfenyl)thiazol-4-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-brombenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3,5-bistrifluoromethyl-benzyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-bifenyl-4-ylmethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-naftalen-2-ylmethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-chlorthiofen-2-karbonyl)piperazin-2-on,

4-[3-(3-Amino-4-chlorfenyl)-(E)-akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-karbonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-karbonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethyl}amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny,

{3-[4-{4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-3-oxopropyl}amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlor-2-methylfenoxy)-acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-karbonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propionyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

N-[2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-1-(5-chlorthiofen-2-ylmethyl)-2-oxoethyl]benzamid,

N-[1-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karbonyl]-2-(5-chlorthiofen-2-yl)vinyl]benzamid,

N-[1-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karbonyl]-2-(5-chlorthiofen-2-yl)vinyl]acetamid,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yl)-acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-karbonyl]-6-chlor-4H-benzo[1,4]thiazin-3-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)acetyl]piperazin-2-on,

4-chlorbenzylamid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-chlorthiofen-2-ylmethyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-bromthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(3-amino-4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

25.07.00

(4-bromfenyl)amid 4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-methoxyfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(3,4-dichlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

5-chlorthiofen-2-ylmethylester 4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

6-chlorbenzooxazol-2-ymethylester 4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(3-chlorfenyl)pyrrolidin-3-ylester 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]-3-(S)-methyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-2-enyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(R)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(R)-methyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indole-6-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-Z-enoyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-2-enyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-yl-methyl)-3-(S)-ethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-ethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-yl-methyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(S)-ethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-(S)-3-ethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-akryloyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on,

25.07.00

2-(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlor-thiofen-3-yl)-acetamid,

(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octová kyselina,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-(S)-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-(S)-3-ethyl-piperazin-2-on,

ethylester (2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)-octové kyseliny ,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3,5-dichlorthiofen-2-yl-oxy)-acetyl]-(S)-3-ethyl-piperazin-2-on,

methylester (2-{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-karbonyl)-(3S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-karbonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propionyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[1-(4-chlorfenyl)-1H-pyrrol-2-karbonyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenylsulfanyl)-acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-2-enoyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-ethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-karbonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Amino-chinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)-propionyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-ethyl-4-[3-(4-methoxy-fenyl)propionyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorthiofen-3-yl-oxy)acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlor-5-methoxyfenoxy)-acetyl]-3-(S)-propyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-yl-methyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlor-thiofen-2-yl-oxy)ethyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-yl-methyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(R)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-yl-methyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[3-(4-Aminofenyl)-akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-3H-imidazol-4-yl-akryloyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorthiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromfuran-2-yl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-bromfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorpyridin-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlor-5-methoxyfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-fluorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-fluorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(3-chlorfenoxy)propionyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-4-[(4-trifluoromethylsulfanylfenoxy)acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenylamino)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenylamino)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmeLhyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octová kyselina,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-ylsulfanyl)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-ylamino)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

2-(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)-,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3,5-dichlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

methylester (2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymelhyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octové kyseliny,

ethylester (2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2-chlorpyridin-3-ylamino)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,3-dichlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-fluorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlor-2-methylfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,4-dichlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

(1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl)-3-(R)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-ethoxymethyl-4-[(3-fluorfenoxy)acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2-chlorpyridin-3-ylamino)-acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-ylamino)acetyl]-3-(S)-ethoxymethyipiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-karbonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(6-chlor-benzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[(4-chlor-fenoxy)acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(6-chlor-naftalen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(3-(5-chlor-thiofen-2-yl)propyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl)-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-isopropylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,3-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3,3-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3,3-dimethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3,3-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-(2-methoxyethyl)piperazin-2-on,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-(2-methoxyethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-(2-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-(2-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-6-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-6-(R)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

(1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl)-3-(S)-6-dimethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-(S)-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-(S)-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlor-4-fluorfenoxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3,5-dichlorfenoxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(2,5-dichlorfenyl)-akryloyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlor-2-methylfenoxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorfenoxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propionyl)-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

25.07.00

(S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3(S)-6-dimethylpiperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-6-dimethyl-piperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-6-dimethylpiperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-6-methyl-piperazin-2-on,
(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2(S)-(2-methoxyethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-butyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,
(5-bromthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(5-chlorthiofen-3-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(4-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(S)-2-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny,
(3-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(4-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(2S)-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny,

25.07.00

(5-chlor-2-methoxyfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(S)-2-propyl-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-brom-2-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-trifluoromethoxyfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-fluorafenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(2,4-dichlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(2,4-difluorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(3-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(2S)-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(6-chlorpyridin-3-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-5-(R,S)-methyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-ethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-ethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

25.07.00

(5-chlor-4-methoxythiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(3S,5RS)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(4-bromfenyl)amid (3S,5R)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyloxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-bromfenyl)amid (3S,5S)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyloxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)-amid (3S,5S)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyloxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-methylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

25.07.00

(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(S,R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina,

methylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

dimethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-yl-methyl)-3-methylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-yl-methyl)-3-ethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-(S)-3-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-yl-methyl)-(S)-3-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-yl-methyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-yl-methyl)-3-methylpiperazin-2-on,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-[4-(2-hydroxyethylamino)-chinolin-7-ylmethyl]piperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-ethylaminochinolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-ethylaminochinolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-methyl-1-(4-methylamino-chinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-methoxymethyl-1-(4-methylaminochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-methyl-4-oxypiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-(S)-3-ethyl-1-(4-hydroxy-aminochinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-ethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl)-3-methyl-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-ethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-ethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-(S)-3-(1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-on,

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-brom-thiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-(1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-onu,

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxyacetyl]-3-(S)-(1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminocinnolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(methylpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(3-methylpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]-4-(thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-piperazin-2-on,

25.07.00

4-(5'-Chlor-(2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]-4-(thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl)-1-[2-(methylpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-(2-Benzo[b]thiofen-2-ylethensulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(3-methylpyridin-4-ylamino)ethyl)piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(2-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-1-ylethyl)piperazin-2-on,

1-[2-(2-Amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

1-[2-(2-Amino-5-chlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-4-[2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(2,3,5,6-tetra-chlorpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

1-[2-(2-Amino-3,5,6-trichlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(pyridazin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on,

1-[3-(4-Amino-pyridin-3-yl)propenyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)propenyl]-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)allyl]-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

25.07.00

1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)allyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-piperazin-2-on,

1-[3-(4-Amino-pyridin-3-yl)-propyl]-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)propyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(2-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-1-ylethyl)piperazin-2-on,

4-Prop-2-inyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1,4-Bis-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-allyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlornaftalen-2-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(7-Chlorisochinolin-3-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester 4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-(±)-karboxylové kyseliny,

methylester 1-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-(±)-2S-karboxylové kyseliny,

methylester 1-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

25.07.00

methylester 1-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester 1-[1-(3,5-Dichlorfenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-karbonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

1-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(3-Fenylprop-2-inyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c)pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-prop-2-inyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5'-Chlor-[2,2']-bithiofenyl-5-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[1-(3,5-Dichlorfenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrolo-3-karbonyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-[3-(4-Chlorfenyl)-(E)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(4-chlorfenyl)amid (S)-2-Methoxymethyl-3-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(S)-4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

4-[3-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[1-(3,5-Dichlorfenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-karbonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo(3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)benzoyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(4-Pyridin-3-ylbenzoyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl-methyl)piperazin-2-on,

4-[3-(4-Bromthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-propionyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-yl)-acetyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[2-(4-Chlorfenyl)-2-methylpropionyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(3,4-Dichlorfenyl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-[(4-Chlorfenyl)acetyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(4-Chlorfenyl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

25.07.00

(±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina,
methylamid (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,
ethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,
dimethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,
benzylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
(2-hydroxy-ethyl)amid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,
bis-(2-hydroxyethyl)amid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2--karboxylové kyseliny,
(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)piperazin-2-on,
methylkarbamoylmethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,
(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina,
methylester (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
amid (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
ethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)piperazin-2-on,

25.07.00

methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina,

amid (±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylester (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

(+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina,

methylamid (+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid (+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

dimethylamid (+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

(+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)piperazin-2-on,

methylester (±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylamid (±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina,

4-Prop-2-inyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1,4-Bis-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

2-Amino-4-[4-(6-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-piperidin-1-ylmethyl]benzonitril,

4-[4-(6-Chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-piperidin-1-ylmethyl]benzamidin,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-piperidin-2-on,

4-(6-Chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-1-(2,4-diaminochinazolin-7-ylmethyl)-piperidin-2-on,

1-(4-Amino-2-methylchinazolin-7-ylmethly)-4-(6-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)piperidin-2-on,

(3S,5R)-4-[4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

(3S,5S)-4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-{4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3,5-dimethyl-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl}benzamidin,

(3R,5S)-4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

820. 2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyridin-4-ylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyridin-3-ylmethylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-piperidin-4-ylacetamid,

N-(1-Karbamidoylpiperidin-4-yl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

ethylester 5-(2-{2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetylamino}ethyl)imidazol-1-karboxylové kyseliny,

25.07.00

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyrimidin-4-ylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-y]-N-fenylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-(9H-purin-6-yl)acetamid,

N-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(3-imidazol-1-ylpropyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-4-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-2-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-3-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-imidazol-1-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(4-dimethylamino-[1,3,5]triazin-2-yl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-methyl-N-pyridin-4-ylacetamid,

N-[2-(2-Aminopyridin-4-yl)ethyl]-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

25.07.00

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(4-methylthiazol-5-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-(2-thiazol-4-ylethyl)acetamid,

trifluoracetát 2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-(3-guanidinopropyl)-acetamidu,

N-(3-Aminopropyl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(2-merkapto-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

N-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)ethyl]-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-methyl-N-(2-pyridin-4-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[3-(3H-imidazol-4-yl)-propyl]-piperazin-2-on,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]piperidin-1-karboxamidin,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(3-piperazin-1-ylpropyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(3-pyridin-4-ylpropyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-piperidin-4-yl-butyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(2-piperidin-4-yl-ethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(3-piperidin-4-yl-propyl)piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

25.07.00

4'-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]bifenyl-2-karbonitril,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-chlor-3-hydroxy-benzyl)piperazin-2-on,

1-Benzyl-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-chlorbenzyl)piperazin-2-on,

4-[(4-Chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-1-[4-(6-hydroxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-1-[4-(6-hydroxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-benzyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-(S)-methyl-1-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

1-Bifenyl-4-ylmethyl-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-[4-(6-hydroxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)]-piperazin-2-on,

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

25.07.00

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-(S)-methyl-3,6-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-(R)-methyl-3,6-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
3-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin a
4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin.

Výhodné sloučeniny mají obecný vzorec I, kde Cy_2 obsahuje nejméně jeden atom dusíku a pokud Cy_2 je popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovanácykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná fenylcykloalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná kondenzovaná fenylcykloalkenylová skupina, potom jmenovaný atom dusíku je bazický atom dusíku.

Další výhodné sloučeniny mají obecný vzorec I, kde Z není přítomno nebo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina O, skupina $S(O)_p$ a skupina NR_5.

Další výhodné sloučeniny mají vzorec I, kde Z je skupina -$NR_5C(O)$- nebo skupina -$C(O)NR_5$-.

Výhodné sloučeniny, kde Z je skupina -$NR_5C(O)$- nebo skupina -$C(O)NR_5$- jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří
2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,
2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyridin-4-ylacetamid,
2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyridin-3-ylmethylacetamid,
2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-piperidin-4-yl-acetamid,

25.07.00

N-(1-Karbamimidoylpiperidin-4-yl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

ethylester 5-(2-{2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetylamino}ethyl)imidazol-1-karboxylové kyseliny,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyrimidin-4-ylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-fenylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(9H-purin-6-yl)acetamid,

N-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-2-[4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sutfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-2-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-3-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-imidazol-1-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

25.07.00

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(4-dimethylamino-[1,3,5]triazin-2-yl)-acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-methyl-N-pyridin-4-ylacetamid,

N-[2-(2-Aminopyridin-4-yl)ethyl]-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sutfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(4-methylthiazol-5-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-thiazol-4-yl-ethyl)acetamid,

trifluoracetát 2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-(3-guanidinopropyl)acetamidu,

N-(3-Aminopropyl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(2-merkapto-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

N-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)ethyl]-2-[4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-methyl-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)acetamid nebo

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva, jejich N-oxidy, jejich hydráty nebo jejich solváty.

Další výhodné sloučeniny mají vzorec I, kde m je 1 a n je 1.

Další výhodné sloučeniny mají vzorec I, kde A je atom dusíku.

Další výhodné sloučeniny mají vzorec I, kde R_3 a R_{3a} jsou společně kyslík; a R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku.

25.07.00

Další výhodné sloučeniny mají vzorec I, kde R_3 a R_{3a} jsou společně kyslík; R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a} a R_4 jsou atom vodíku; a R_{4a} je popřípadě substituovaná alkylová skupina.

Další výhodné sloučeniny mají vzorec I, kde R_3 a R_{3a} jsou společně kyslík; R_1, R_{1a}, R_2 a R_4 jsou atom vodíku; a R_{2a} a R_{4a} jsou popřípadě substituovaná alkylová skupina.

Další výhodné sloučeniny mají vzorec I, kde R_3 a R_{3a} jsou společně kyslík; R_1, R_2, R_{2a} a R_4 jsou atom vodíku; a R_{1a} a R_{4a} jsou popřípadě substituovaná alkylová skupina.

Další výhdoné sloučeniny mají vzorec I, kde R_3 a R_{3a} jsou společně kyslík; R_1, R_2, R_{2a}, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku; a R_{1a} je karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, skupina Y^1Y^2NCO nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina.

Další výhodné sloučeniny mají vzorec I, kde R_3 a R_{3a} jsou společně atom kyslíku; a R_1, R_{1a}, R_2, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku; a R_{2a} je karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, skupina Y^1Y^2NCO nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina.

Další výhdoné sloučeniny mají vzorec I, kde L_1 je skupina $-S(O)_p-$, skupina -C(X)Y- nebo skupina $-L_3-Q-L_4-Q'-L_5-$.

Jiné výhodné sloučeniny mají vzorec I, kde Cy_1 je popřípadě substituovaná arylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylová skupina.

Výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde L_2 je alkylenová skupina obsahující 3 atomy uhlíku.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde L_1 je skupina $-CH_2-$.

25.07.00

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde L_2 je skupina vzorce

OBR

kde Z je skupina NR_5; q je 2; r je 0; R_5 je atom vodíku nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; a R_7 a R_8 jsou atom vodíku.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde R_5 je atom vodíku.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde Cy_2 je popřípadě substituovaná arylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylová skupina.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde L_1 je skupina $-S(O)_2-$.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde L_1 je skupina -C(X)Y-; X je atom kyslíku; a Y je skupina NH.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde L_1 je skupina $-L_3-Q-L_4-Q'-L_5-$; Q je skupina $-S(O)_2-$ nebo skupina -C(O)-; a L_4 je popřípadě substituovaná alkenylenová skupina.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde L_1 je skupina $-L_3-Q-L_4-Q'-L_5-$; a L_4 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde L_1 je skupina $-L_3-Q-L_4-Q'-L_5-$; Q je skupina -C(O)-; Q' je atom kyslíku; a L_4 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde L_1 je skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-; L_3 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina; a L_4 je popřípadě substituovaná alkenylenová skupina.

25.07.00

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde Cy_1 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná thienylová skupina, popřípadě substituovaná benzothienylová skupina, popřípadě substituovaná isochinolinylová skupina, popřípadě substituovaná indolylová skupina, popřípadě substituovaná thienopyridylová skupina, popřípadě substituovaná furanylová skupina, popřípadě substituovaná pyridylová skupina nebo popřípadě substituovaná benzimidazolylová skupina.

Další výhodnější sloučeniny mají vzorec I, kde Cy_2 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná pyridylová skupina, popřípadě substituovaná imidazolylová skupina, popřípadě substituovaná chinolinylová skupina, popřípadě substituovaná isochinolinylová skupina, popřípadě substituovaná chinazolinylová skupina, popřípadě substituovaná cinnolinylová skupina, popřípadě substituovaná azaindolylová skupina nebo popřípadě substituovaná thienopyridylová skupina.

Ještě výhodnější sloučeniny jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří:

4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)-akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-4-oxypiperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromfuran-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methyl-4-oxypiperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-((S)-1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-on,

ethylester 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(R)karboxylové kyseliny,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-7-chlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-butyl-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]piperazin-2-on,

4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

methylester 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-1-[4-(6-hydroxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-6-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-yl-methyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-ethyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]piperidin-1-karboxamidin,

4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-2-(S)-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-akryloy]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Brombenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-methyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

25.07.00

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-karboxylová kyselina,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl)-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

methylester 4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(R)-karboxylové kyseliny,

methylester 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(S)-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-6-(R)-hydroxymethyl-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

amid 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

(5-bromthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

4-[4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

amid (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminocinnolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)piperazin-2-on,

dimethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

ethylester 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(S)-karboxylové kyseliny,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-(R)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

25.07.00

(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina,
1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,
4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methyl-1-(4-methylamino-chinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,
4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(4-methylaminochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,
dimethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,
methylester 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(S)-karboxylové kyseliny,
amid (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-5 3-chlor-1-azainden-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
methylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,
ethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
(2-hydroxyethyl)amid 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
methylester (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlor-thiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
methylester (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

25.07.00

methylester 4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,
4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,
methylester 1-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva, jejich N-oxid, jejich hydrát nebo solvát.

Ještě další výhodnější sloučeniny jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří:
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,
4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,
4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,
4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-(R)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on a
4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-propylpiperazin-2-on nebo

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva, jejich N-oxid, jejich hydrát nebo solvát.

25.07.00

Výhodné meziprodukty podle předkládaného vynálezu mají vzorec II, kde Cy_2 obsahuje alespoň jeden atom dusíku a pokud Cy_2 je popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná fenylcykloalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná kondenzovaná fenylcykloalkenylová skupina, potom je jmenovaný atom dusíku bazickým atomem dusíku.

Ještě další výhodné meziprodukty podle předkládaného vynálezu mají vzorec II, kde Z není přítomno.

Ještě další výhodné meziprodukty podle předkládaného vynálezu mají vzorec II, kde R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku.

Ještě výhodnější meziprodukty podle předkládaného vynálezu jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří:
benzylester (2S,6RS)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,
(3S,5RS)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,
(3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,
(3S,5S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,
(3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,
benzylester (2S,6R)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(3S,5S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethly)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,
(3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethly)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

25.07.00

4-(2-Oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

terc.butylester 2-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny,

terc.butylester 2-(5-(±)-methoxykarbonyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny,

terc.butylester 2-(2-(±)-methoxykarbonyl-6-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

terc.butylester 4-[3-(2-oxopiperazin-1-yl)propyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-butylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-benzylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,3-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-isopropylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-isobutylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(2-methoxyethyl)-1-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

(3S,5RS)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Chlorcinnolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

trifluracetát 1-[2-{(methyl)(pyridin-4-yl)amino}ethyl]-piperazin-2-onu,

1-[2-(3-Methytpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

1-[2-(Pyridazin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

terc.butylester 4-[3-(4-terc.butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)-propenyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

terc.butylester 4-[3-(4-terc.butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)-allyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

terc.butylester 4-[3-(4-terc.butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)propyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

4-(Benzyloxykarbonyl)-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-ylethyl)-piperazin-2-on,

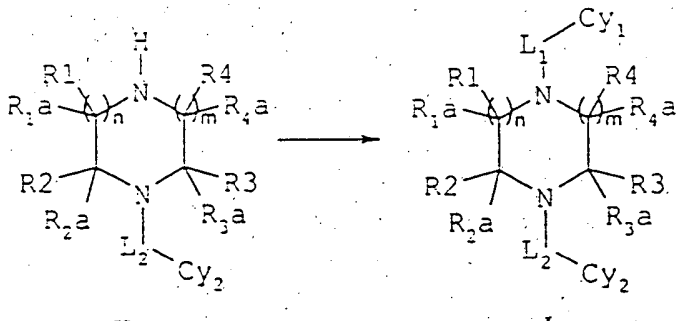
methylester (±)-1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny a

(±)-1-(3-Amino-4-kyanobenzyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina.

Příprava sloučenin podle předkládaného vynálezu

Obecný způsob přípravy sloučenin podle předkládaného vynálezu, kde A je atom dusíku a R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_3, R_{3a}, R_4, R_{4a}, L_1, L_2, Cy_1, Cy_2, m a n jsou definovány podle vynálezu, je uveden ve schématu 1.

Schéma 1

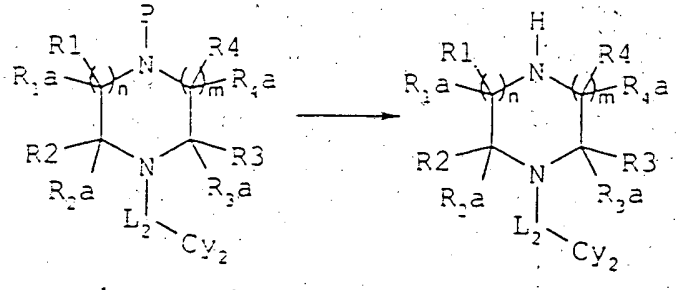


25.07.00

Jak je vidět ze schématu 1, pomocí kondenzace sloučeniny vzorce II se sulfonylchloridem, alkylhalogenidem, kyselinou nebo aktivovaným derivátem kyseliny, jako je anhydrid nebo chlorid kyseliny, isokyanátem, chloroformiátem nebo aktivovaným sulfamoylesterem ve vhodném rozpouštědle, se připraví sloučenina vzorce I, kde L_1-Cy_1 částí je sulfonamid, alkylamin, amid, močovina, karbamát nebo sulfamoylmočovina. Vzniku sulfonamidu se dosáhne pomocí báze, jako je trialkylamin v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, tetrahydrofuran nebo acetonitril při teplotě 0 až 100 °C v přítomnosti nebo nepřítomnosti aktivačního činidla, jako je dimethylaminopyridin (DMAP). Vzniku alkylaminu se může dosáhnout pomocí vhodné báze, jako je uhličitan draselný nebo trialkylamin ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo acetonitril při teplotě 0 až 100 °C. Vznik amidu, močoviny, karbamátu a sulfamoylmočoviny se může provádět pomocí kyselin a kondenzačních reagencií, jako je EDC nebo TBTU nebo s pomocí jakýchkoli variant reaktivních derivátů kyselin a za použití vhodné bazické přísady, jako je triethylamin, N-methylmorfolin nebo diisopropylethylamin.

Příprava sloučeniny vzorce II, kde R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_3, R_{3a}, R_4, R_{4a}, L_2, Cy_2, m a n jsou definovány podle vynálezu, je uvedena ve schématu 2.

Schéma 2



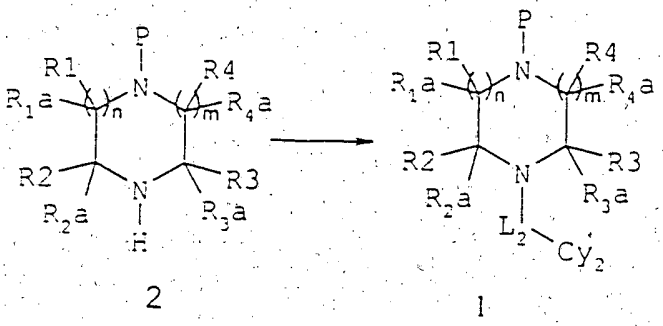
I II

25.07.00

Jak je zřejmé ze schématu 2, sloučenina vzorce II se připraví pomocí odstranění skupiny chránící atom dusíku P ze sloučeniny vzorce 1. Ve výhodném provedení je P alkylová skupina, arylalkylová skupina nebo arylkarbamátová skupina, která se odstraní za použití silné kyseliny, silné báze nebo pomocí katalytické hydrogenace ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol.

Příprava sloučeniny vzorce 1, kde R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_3, R_{3a}, R_4, R_{4a}, L_1, L_2, Cy_1, Cy_2, m a n a P jsou definovány podle vynálezu, je uvedena ve schématu 3.

Schéma 3



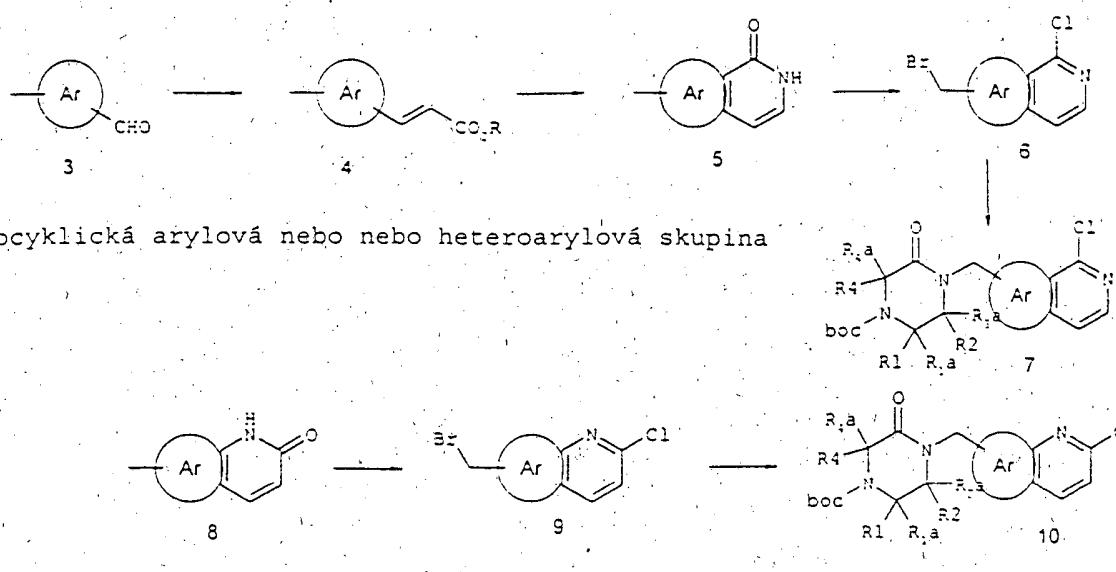
2 1

Jak je zřejmé ze schématu 3, sloučenina vzorce 1 se získá pomocí kondenzace sloučeniny vzorce 2 s vhodnou skupinou Cy_2-L_2-LG, kde LG je odstupující skupina, jako je atom chloru, bromu, jodu nebo popřípadě substituovaná nižší alkylsulfonyloxyskupina nebo arylsulfonyloxyskupina v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, diethylether nebo dimethylformamid v přítomnosti silné báze, jako je hydrid sodný, lithiumhexamethyldisilazid nebo lithiumdiisopropylamin. Ve výhodném provedení je P alkylová skupina, arylalkylová skupina nebo arylkarbamátová skupina.

Příprava meziproduktů 7 a 10 je popsána ve schématu 4.

25.07.00

Schéma 4



Jak je zřejmé ze schématu 4, reakce sloučeniny vzorce 3 s příslušnou malonovou kyselinou v polárním rozpouštědle, jako je pyridin nebo ethanol a bázi, jako je piperidin nebo pyridin za varu, poskytne sloučeninu vzorce 4, kde R je atom vodíku. Alternativně se sloučenina vzorce 3 může reagovat s vhodným Wittigovým nebo Horner-Emmonsovým činidlem v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran za získání sloučeniny vzorce 4, kde R je nižší alkylová skupina. Pokud R je nižší alkylová skupina, ester se hydrolyzuje na odpovídající karboxylovou kyselinu (R je atom vodíku) pomocí vhodné silné kyseliny nebo alkalické báze. Za použití běžných postupů, například pomocí thionylchloridu, se odpovídající kyselina převede na chlorid kyseliny nebo se v polárním rozpouštědle, jako je aceton nebo tetrahydrofuran, převede na směsný anhydrid za vzniku aktivované acylové sloučeniny. Aktivovaná acylová sloučenina se potom reaguje s roztokem azidu sodného ve vodě při teplotě -10 °C až 25 °C za vzniku odpovídajícího acylazidu. Acylazidová sloučenina se potom pomalu zahřívá v inertním rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen, na teplotu 60 až 110 °C, potom se odpaří ve vakuu a zahřívá se ve výše vroucím inertním rozpouštědle, jako je 1,2-dichlorbenzen nebo fenylether na teplotu 180 až 240 °C

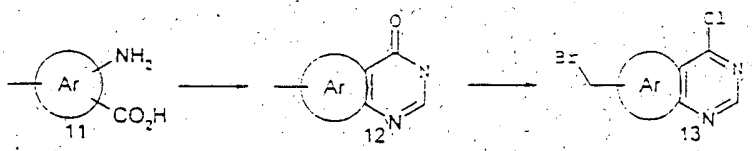
25.07.00

za přítomnosti katalyzátoru, jako je jod nebo tributylamin a získá se sloučenina vzorce 5. Alternativně se může acylazidová sloučenina přidat přímo k vysokovroucímu inertnímu rozpouštědlu, jako je fenylether, asi při 190 až 240 °C, za přítomnosti katalyzátoru, jako je jod nebo tributylamin za získání sloučeniny vzorce 5.

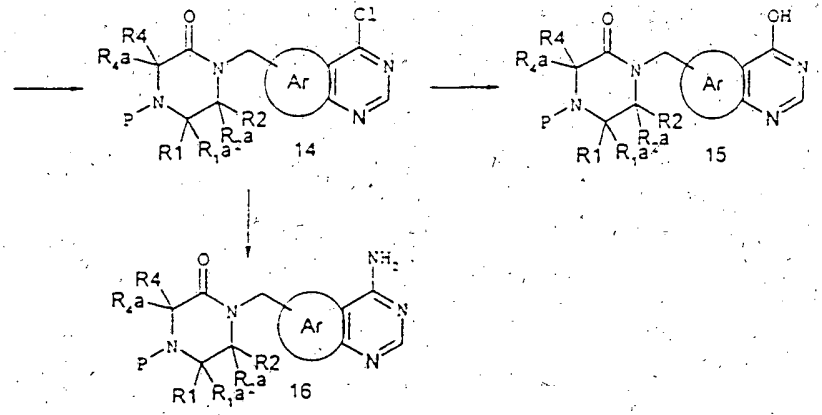
Sloučenina 8, připravená podle postupu popsaného v Syn. 739, (1975), což je zde uvedeno jako odkaz, nebo sloučenina vzorce 5 výše, se mohou za použití běžných postupů chlorovat pomocí činidel, jako je $POCl_3$ nebo $POCl_3/PCl_5$ a halogenovat za použití standardních podmínek, například pomocí N-halogensukcinimidu a benzoylperoxidu v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je tetrachlormethan, za získání odpovídající chlorhalogenmethylových sloučenin 6 a 9 v tomto pořadí.

Příprava aminochinazolinových, chinazolinonových nebo aminothienopyrimidinových meziproduktů je popsána ve schématu 5.

Schéma 5



Ar = monocyklická arylová nebo nebo heteroarylová skupina



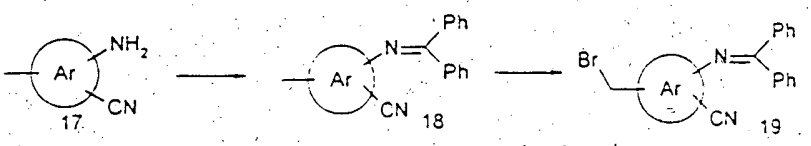
25.07.00

Jak je zřejmé ze schématu 5, aminoheteroarylkarboxylová kyselina nebo aminoarylkarboxylová kyselina 11, kde sousedí aminoskupina a karboxylová skupina, se za zahřívání reaguje s formamidinem za vzniku odpovídajícího chinazolinonu nebo thienopyrimidinonu 12. Chinazolinon nebo thienopyrimidinon 12 se potom za použití chloračního činidla, jako je $P(O)Cl_3$ a za zahřívání převede na chlorchinazolin nebo chlorthienopyrimidin. Chlorchinazolin nebo chlorthienopyrimidin se za použití podmínek radikálové bromace bromuje na benzylovém atomu uhlíku. Alternativně se chlorchinazolin nebo chlorthienopyrimidin obsahující hydroxymethylenovou skupinu za použití CBr_4/PPh_3 nebo PBr_3 převede na odpovídající bromid. Bromid 13 se potom reaguje s aniontem kruhového atomu dusíku sloučeniny vzorce 2, vzniklého pomocí hydridu sodného, $LiN(SiMe_3)_3$, $NaN(SiMe_3)_3$, LDA, alkoxidů lithných, alkoxidů sodných nebo vhodné báze v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dimethylformamid, ether nebo DME. Získají se sloučeniny vzorce 14, kde Cy_2 je chlorchinazolin nebo chlorthienopyrimidin. Chlorová skupina se za použití amoniaku v ethanolu v přítomnosti zdroje katalytické kyseliny převede na aminoskupinu. Alternativně se chlorová skupina za použití primárního nebo sekundárního aminu v rozpouštědle převede na substituovanou aminoskupinu. Alternativně se chlorová skupina za použití kyseliny octové ve vodě za zahřívání nebo za použití zdroje hydroxidu převede na hydroxylovou skupinu. Alternativně se chlorová skupina za použití alkoholového rozpouštědla za zahřívání v přítomnosti báze převede na alkoxyskupinu.

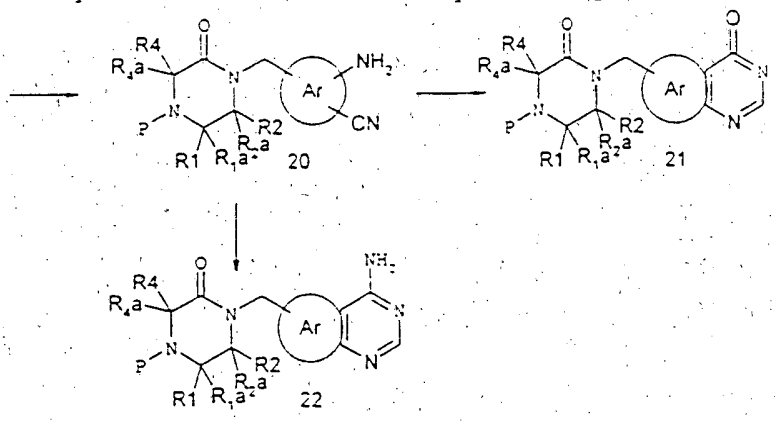
Alternativní syntéza chinazolinů a thienochinazolinů je popsána ve schématu 6.

25.07.00

Schéma 6



Ar = monocyklická arylová nebo nebo heteroarylová skupina

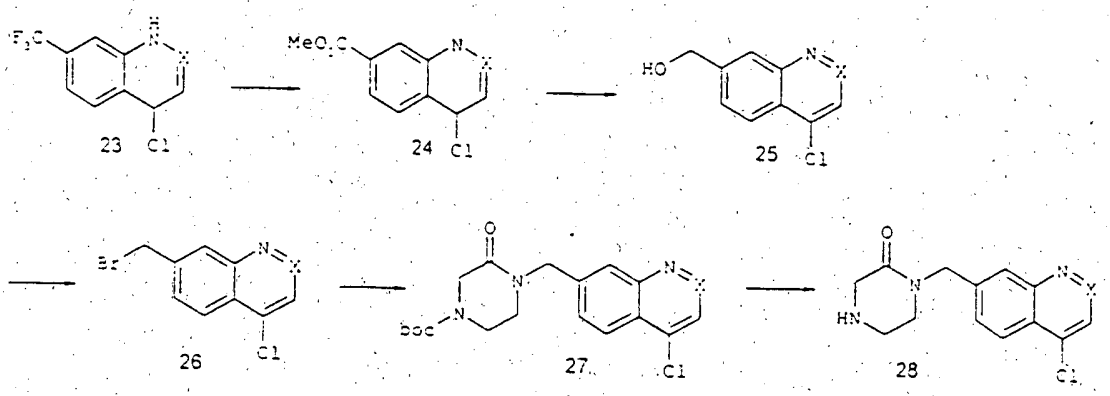


Jak je vidět ze schématu 6, aminoarylnitril nebo aminoheteroarylnitril 17 se za podmínek vzniku iminu reaguje s aldehydem nebo ketonem. Odpovídající aryl nebo heteroarylimin se bromuje za použití radikálové bromace pomocí NBS. Bromid se potom reaguje s aniontem kruhového atomu dusíku sloučeniny 2, který se získá za použití hydridu sodného, $LiN(SiMe_3)_3$, $NaN(SiMe_3)_3$, LDA, alkoxidů lithných, alkoxidů sodných nebo vhodné báze, v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dimethylformamid, ether nebo DME. Získá se sloučenina vzorce 20, kde Cy_2 je iminoarylnitril nebo iminoheteroarylnitril. Z iminu se odstraní chránící skupina za použití kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková a získá se odpovídající anilin. Anilinarylnitril nebo anilinheteroarylnitril se za použití triazinu nebo formamidinu převede na aminochinazolin nebo thienopyrimidin. Chinazolinon nebo thienopyrimidinon 21 se získá za použití formamidu.

Příprava cinnolinových (X je atom dusíku) a chinolinových (X je skupina CH) meziproduktů je popsána ve schématu 7.

25.07.00

Schéma 7

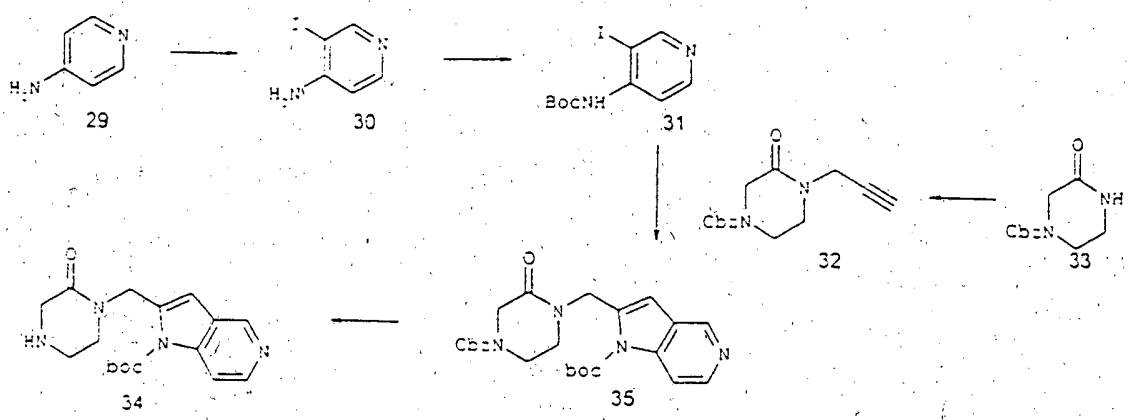


Jak je vidět ze schématu 7, halogenované azaareny (například 4-chlor-7-trifluormethylchinolin nebo cinnolin) se při teplotě 180 až 220 °C po dobu 16 až 48 hodin v uzavřené reakční nádobě reagují s kyselinou sírovou (70 až 95%). Roztok se ochladí, nalije se do vody a neutralizuje se bazí na pH asi 3 až 4. Produkt se rozpustí ve vodném roztoku báze a sráží se okyselením za získání 7-karboxy-4-chlorchinolinu nebo cinnolinu. Tato látka se pomocí standardních postupů převede na alkylester (jako je methyl nebo ethylester). 7-Alkoxykarbonyl-4-chlorchinolin nebo cinnolin se rozpustí v bezvodém, aprotickém rozpouštědle (tetrahydrofuran nebo ether). Roztok se ochladí na teplotu (-60 až -95 °C) a reaguje se s redukčním činidlem, jako je lithium-aluminiumhydrid. Roztok se během 15 až 30 minut ohřeje na teplotu asi -40 až -50 °C a rozloží se rozpouštědlem, jako je ethylacetát. Po standardním zpracování se získá 7-hydroxymethyl-4-chlorchinolin nebo cinnolin. Tato látka se reaguje s 45 až 50% kyselinou bromovodíkovou a zahřívá se na teplotu asi 100 až 140 °C po dobu asi 45 až 90 minut. Po ochlazení a standardním zpracování se získá 7-brommethyl-4-chlorchinolin nebo cinnolin.

Příprava derivátů pyrrolopyridinu je popsaná ve schématu 8.

25.07.00

Schéma 8

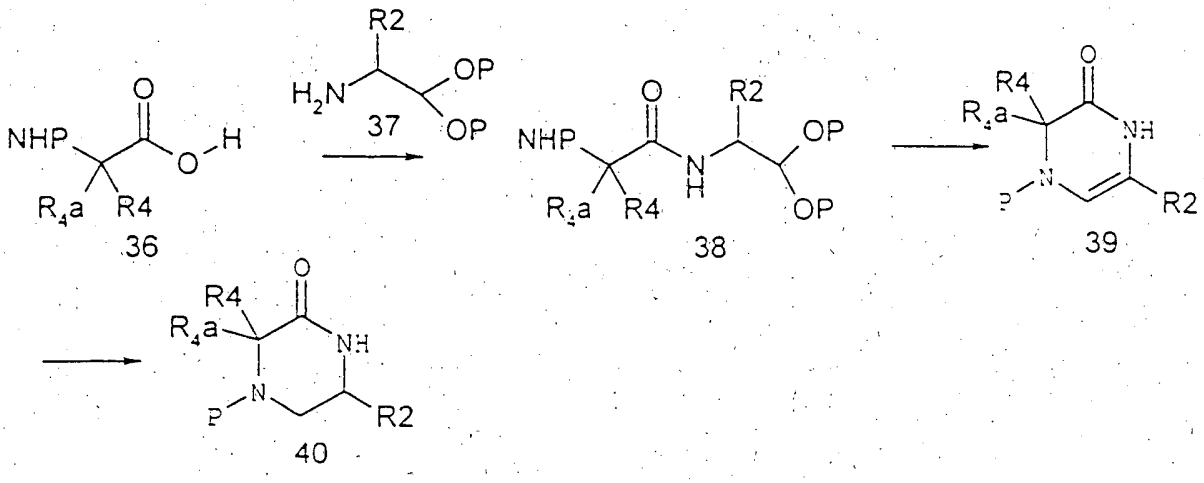


Jak je zřejmé ze schématu 8, pyrrolopyridinové deriváty se připraví pomocí alkylace vhodně chráněného oxopiperazinu s propargylbromidem v přítomnosti báze, jako je hydrid sodný. Získaný alkin se zahřívá na teplotu 100 až 120 °C s halogenpyridinem popřípadě substituovaným hydroxylovou skupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo sulfhydrylovou skupinou, s katalyzátorem, jako je $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, jodidem měďným a triethylaminem ve vhodném rozpouštědle, jako je acetonitril v uzavřené nádobě nebo v dimethylformamidu 2 až 20 hodin. Pokud je pyridin substituovaný hydroxylovou skupinou, izolují se přímo furopyridiny. Pokud je pyridin substituovaný alkoxykarbonylaminoskupinou, získají se po dalším zpracování pomocí DBU při 60 °C v dimethylformamidu pyrrolopyridiny. Po následném odstranění chránící skupiny z karbamátu za použití podmínek transferové hydrogenace pomocí palladiové černi v kyselině mravenčí se získají požadované deriváty oxopiperazinfuropyridinů nebo alkylesterů pyrrolopyridin-1-karboxylových kyselin. Po další reakci se skupinou L_1-Cy_1 a dalším odstranění chránící skupiny (jako je odstranění skupiny Boc za použití například kyseliny trifluoroctové nebo kyseliny chlorovodíkové) se získají oxopiperazinpyrrolopyridiny.

Příprava sloučeniny vzorce 40 je uvedena ve schématu 9.

25.07.00

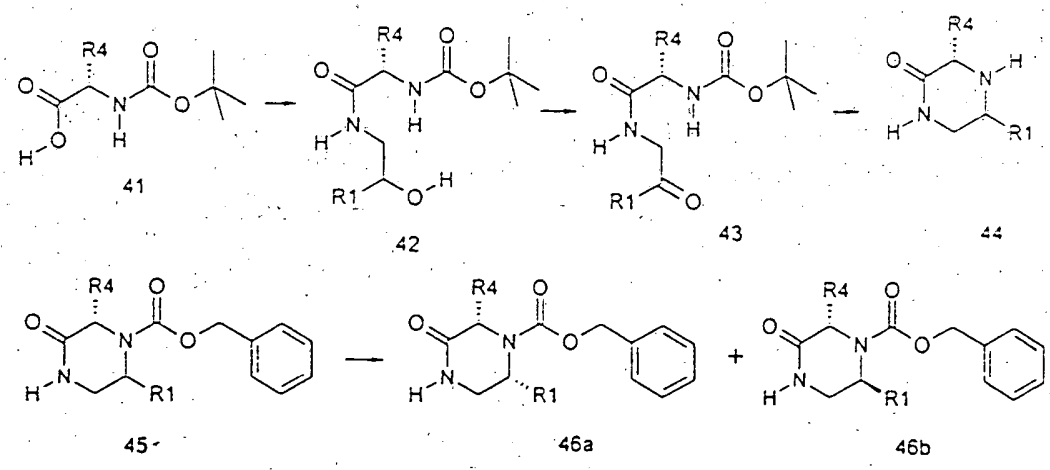
Schéma 9



Jak je vidět ze schématu 9, sloučenina 40 se připraví z vhodně chráněné mono- nebo disubstituované aminokyseliny. K té se za standardních podmínek peptidové kondenzace za použití aktivovaných činidel, jako je EDC, TBTU nebo BOP_4, přidá aminoacetaldehyd chráněný ve formě derivátu acetalu. Vzniklá dipeptidylová skupina se vystaví podmínkám, pomocí kterých se odstraní acetalová skupina, jako jsou například kyselé podmínky (TsOH). Získaná cyklická látka se redukuje za použití podmínek hydrogenace za získání sloučeniny vzorce 40. Tato redukce se může alternativně provádět za použití činidla, které působí jako zdroj hydridu.

Příprava sloučeniny 46a a b je uvedena ve schématu 10.

Schéma 10

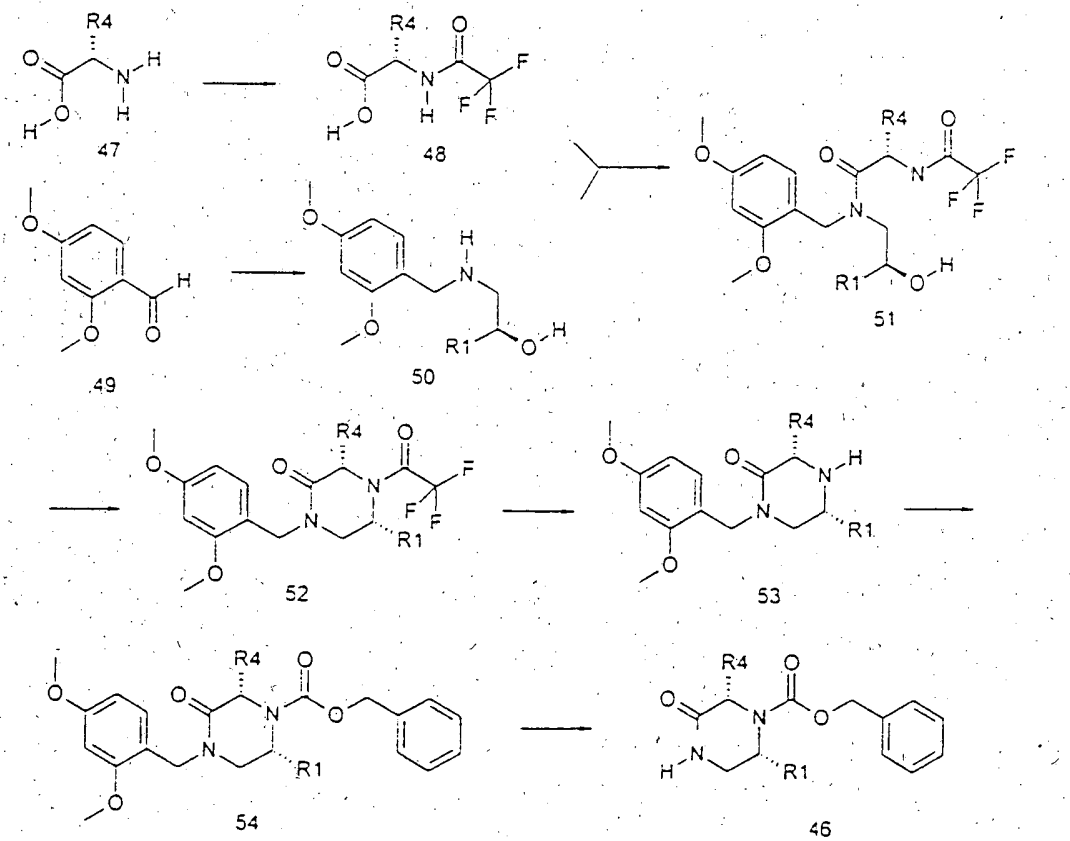


25.07.00

Jak je vidět ze schématu 10, chráněná aminokyselina se za standardních podmínek peptidové kondenzace popsaných výše kondenzuje na betaaminoalkohol. Alkohol se potom například pomocí Swernových oxidačních podmínek oxiduje na keton. Chránící skupina se odstraní a získaná sloučenina se redukuje za podmínek hydrogenace za získání 2-piperidinonu. Volný amin se může znovu ochránit a diastereoizomery se mohou rozdělit pomocí chromatografických postupů nebo v některých případech pomocí rekrystalizace.

Chirální syntéza sloučenin vzorce 46 je uvedena ve schématu 11.

Schéma 11:



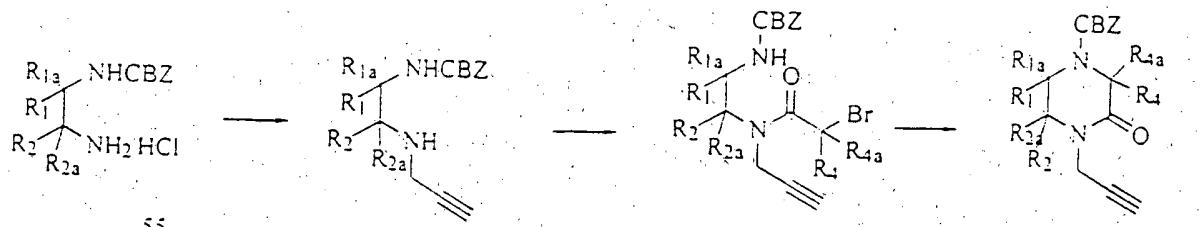
Jak je vidět ze schématu 11, aminokyselina se za použití anhydridu kyseliny octové a báze ochrání ve formě jejího trifluoracetátu. Aminoalkohol se derivatizuje za podmínek redukční aminace za použití derivátu benzaldehydu, jako je 2,4-dimethoxybenzaldehyd. Získaný sekundární amin se potom za

25.07.00

standardních podmínek syntézy peptidů kondenzuje s aminokyselinou chráněnou ve formě trifluoracetátu. Potom se za podmínek Mitsunobuho podmínek provede uzavření kruhu. Trifluoracetátová skupina se odstraní za bazických podmínek a z amidu v kruhu se za použití vodného roztoku persíranu draselného a fosforečnanu sodného a tepla odstraní chránící skupina. Všechny možné enantiomery piperazin-2-onu se mohou připravit z odpovídajícího aminoalkoholu a aminokyseliny podle schématu 2c.

Příprava sloučeniny 58, kde R_1, R_2, R_{2a}, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku a R_{1a} je karbomethoxyskupina, methoxymethylová skupina nebo chráněná hydroxymethylová skupina, je popsána ve schématu 12.

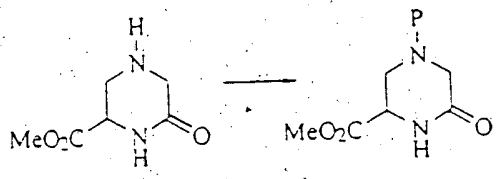
Schéma 12



Jak je vidět ze schématu 12, alkylace sloučeniny 55 propargylbromidem v přítomnosti aminové báze, jako je triethylamin, poskytne sloučeninu vzorce 56. Kondenzace s bromoctovou kyselinou za použití standardních činidel, jako je DCC poskytne sloučeninu 57, která se může cyklizovat za použití nenukleofilní silné báze, jako je hydrid sodný v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, za získání požadované sloučeniny vzorce 58.

Příprava sloučeniny vzorce 59 je popsána ve schématu 13.

Schéma 13

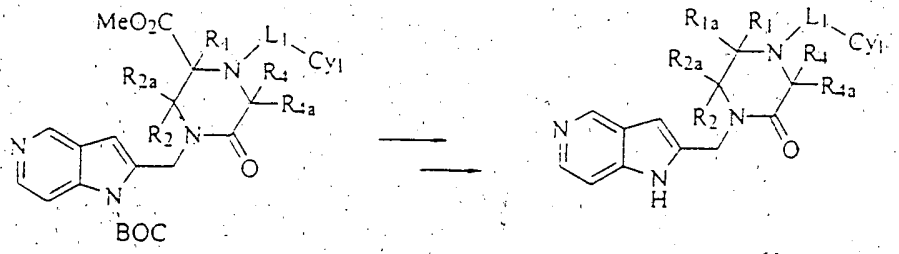


59

Jak je vidět ze schématu 13, chránění 6-oxopiperazin-2-karboxylátu (Aebischer B., Helv. Chim. Acta 1989, 72., 1043-1051) za použití například benzylchloroformiátu nebo allylchloroformiátu za standardních podmínek poskytne sloučeninu 59. Alkylace sloučeniny 59 propargylbromidem za použití silné báze, jako je hydrid sodný v polárním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo dimethylformamid, poskytne sloučeninu 58.

Příprava sloučeniny 61, kde R_1, R_2, R_4, R_{4a}, L_1 a Cy_1 jsou definovány výše a R_{1a} nebo R_{2a} jsou nezávisle na sobě karboxylová skupina, acetamidoskupina nebo hydroxymethylová skupina, je popsána ve schématu 14.

Schéma 14

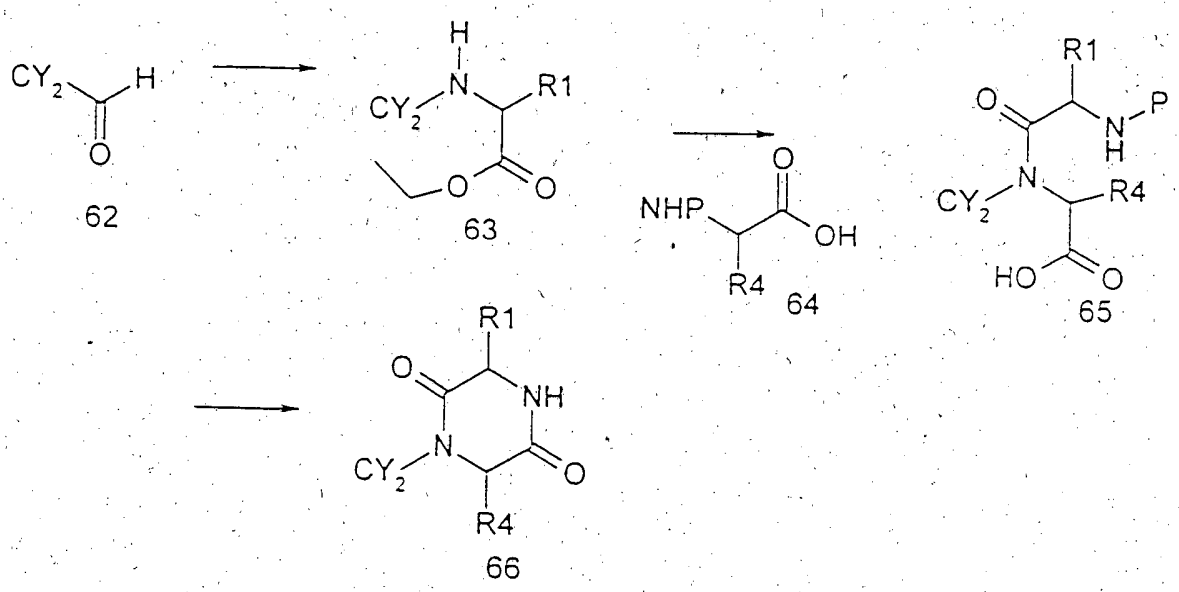


60 61

Jak je vidět ze schématu 14, sloučenina 61 se připraví pomocí hydrolýzy esteru za použití báze, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid lithný za získání kyseliny, kondenzací odpovídající kyseliny s primárním nebo sekundárním aminem nebo amoniakem za použití standardních kondenzačních činidel, jako je TBTU nebo EDC a redukcí esteru za použití redukčního činidla, jako je tetrahydridoboritan sodný za získání hydroxymethylové skupiny.

Příprava diketopiperazinových sloučenin vzorce 66, kde R_1 a R_{1a} společně a R_3 a R_{3a} společně jsou atom kyslíku, je popsána ve schématu 15.

Schéma 15

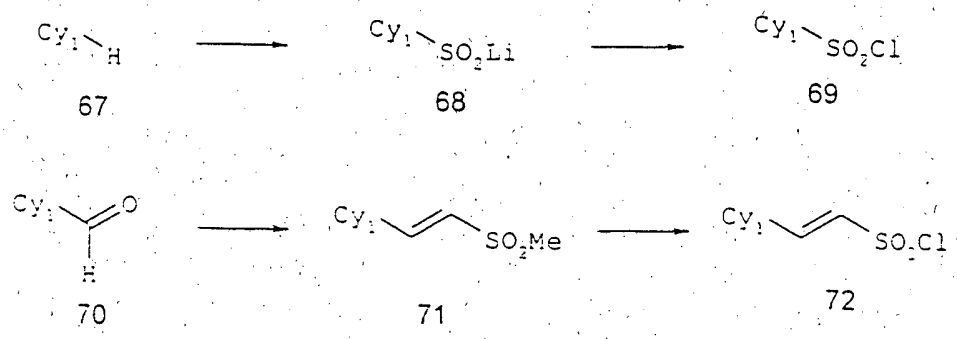


Jak je vidět ze schématu 15, aldehyd obsahující skupinu Cy_2 se za podmínek redukční aminace kondenzuje s esterem aminokyseliny. Získaný sekundární amin se potom kondenzuje k aminokyselině chráněné na atomu dusíku. Ze získaného dipeptidu se odstraní chránící skupiny, čímž obvykle dojde k cyklizaci na Cy_2diketopiperazin. Alternativně se v případech, kdy nedochází k cyklizaci může vzniku diketopiperazinu dosáhnout za použití peptidového kondenzačního činidla, jako je EDC, TBTU nebo BOP.

Příprava sulfonylchloridových meziproduktů je popsána ve schématu 16.

25.07.00

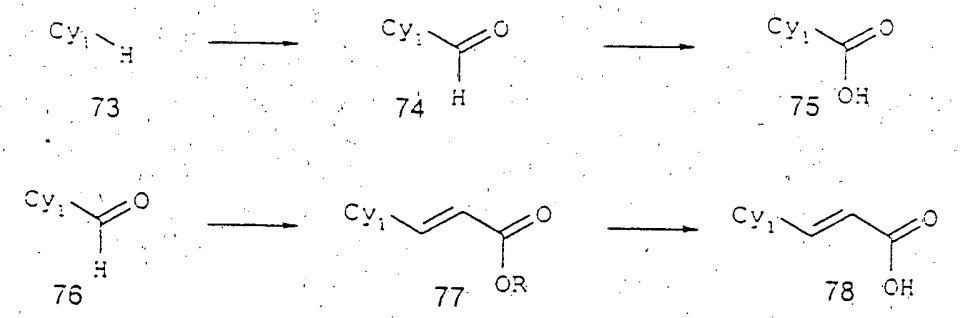
Schéma 16



Jak je uvedeno ve schématu 16 Cy_1 substituované sulfonylchloridy se připraví reakcí vhodné arylové a heteroarylové sloučeniny se silnou bazí, jako je n-butyllithium při teplotě -78 °C a následným zaváděním plynného oxidu siřičitého a zpracováním lithiumheteroarylsulfonátu chloračním činidlem, jako je NCS nebo SO_2Cl_2 nebo, alternativně, pomocí homologace vhodného arylového nebo heteroarylového aldehydu, za použití například ethylmethansulfonátu a ethylchlorofosfonátu.

Příprava meziproduktů vzorce Cy_1-COOH je popsána ve schématu 17.

Schéma 17

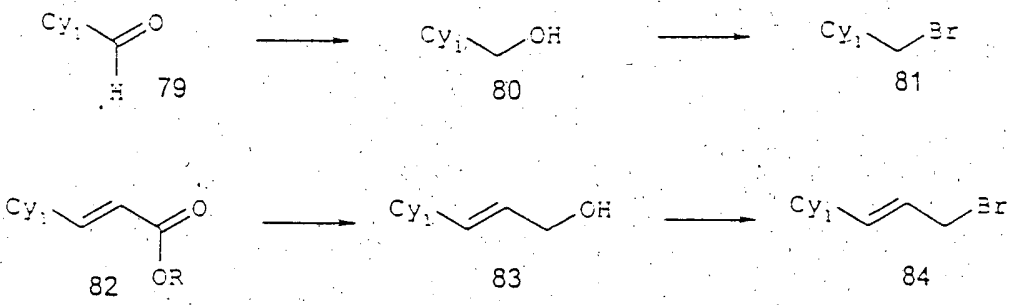


Jak je uvedeno ve schématu 17, potřebná Cy_1 kyselina, která je definovaná výše, se může připravit pomocí oxidace odpovídajících alkoholů nebo aldehydů za použití například oxidu manganičitého, PDC nebo dusičnanu stříbrného ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo směs vody a ethanolu. Cy_1 substituo-

vané arylové a heteroarylové skupiny se mohou funkcionalizovat pomocí deprotonačních způsobů za použití vhodné nenukleofilní báze, jako je n-butyllithium ve vhodném rozpouštědle, jako je diethylether nebo tetrahydrofuran a reakční směs se rozloží vhodným karbonylovým elektrofilem, jako je dimethylformamid, oxid uhličitý nebo alkylchloroformiát. Alternativně se mohou kyseliny také generovat pomocí hydrolýzy odpovídajících esterů za použití například hydroxidu sodného nebo hydroxidu lithného. Například estery kyseliny akrylové, ve kterých jsou skupiny Cy_1-(alkenylen)- definovány výše, se generují pomocí pomocí homologace Cy_1 aldehydů za použití běžných činidel Wittigova typu nebo Horner-Emmonsova typu ve vhodných rozpouštědlech, jako je dichlormethan nebo tetrahydrofuran.

Příprava Cy_1alkyl a alkenylhalogenidů je popsaná ve schématu 18.

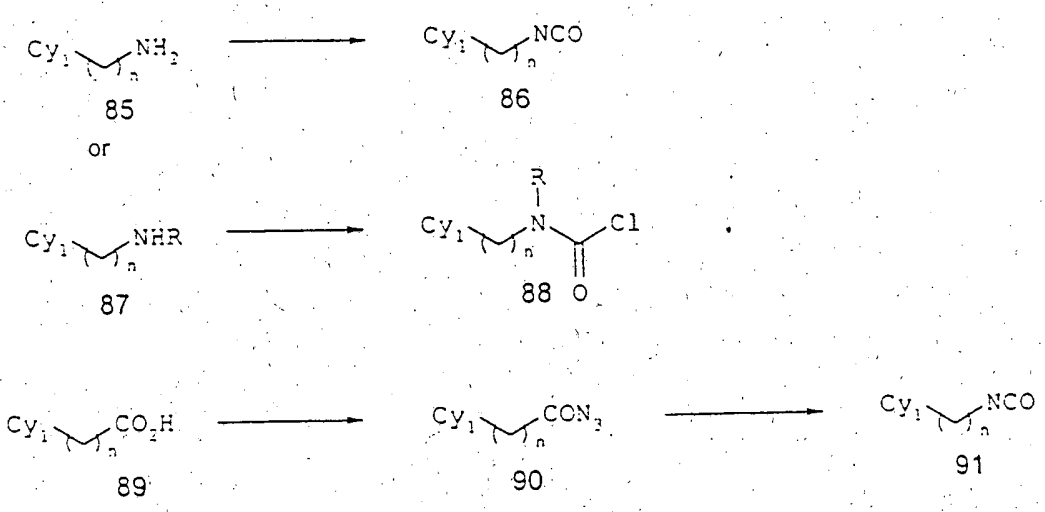
Schéma 18



Jak je zřejmé ze schématu 18, Cy_1alkyl a alkenylhalogenidy, které jsou definovány výše, se mohou připravit pomocí halogenace odpovídajících alkoholů za použití NBS, CBr_4 nebo PBr_3 ve standardním rozpouštědle. Alkoholy se generují redukcí odpovídajících aldehydů nebo esterů za použití tetrahydridoboritanu sodného nebo DIBAL ve vhodném rozpouštědle.

Příprava Cy_1isokyanátových meziproduktů je uvedena ve schématu 19.

Schéma 19

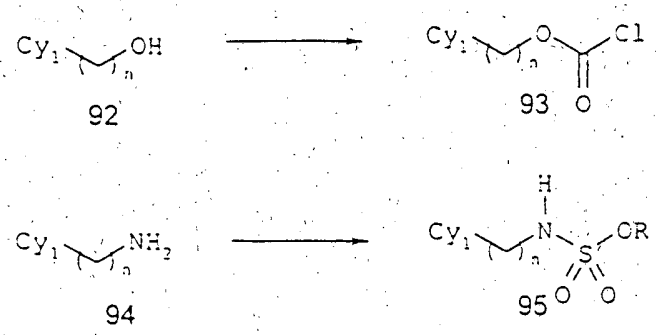


Jak je uvedeno ve schématu 19, Cy_1isokyanáty se získají pomocí chlorkarbonylace za použití fosgenu nebo trifosgenu ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan s vhodnou bazickou přísadou, jako je triethylamin nebo pyridin nebo odpovídající přiimární nebo sekundární aminy.Alternativně se mohou isokyanáty také generovat pomocí Curtiusova přesmyku odpovídajícího Cy_1-karbonylazidu ve vhodném rozpouštědle, jako je toluen, p-dioxan nebo dimethylformamid. Karbonylazidy jsou odvozeny od odpovídajících karboxylových kyselin buď za použití činidla DPPA nebo pomocí postupu přes směsný anhydrid prostřednictvím alkylchloroformiátového činidla ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo aceton, a za použití vhodné bazické přísady, jako je triethylamin.

Příprava Cy_1chloroformiátových meziproduktů je popsána ve schématu 20.

25.07.00

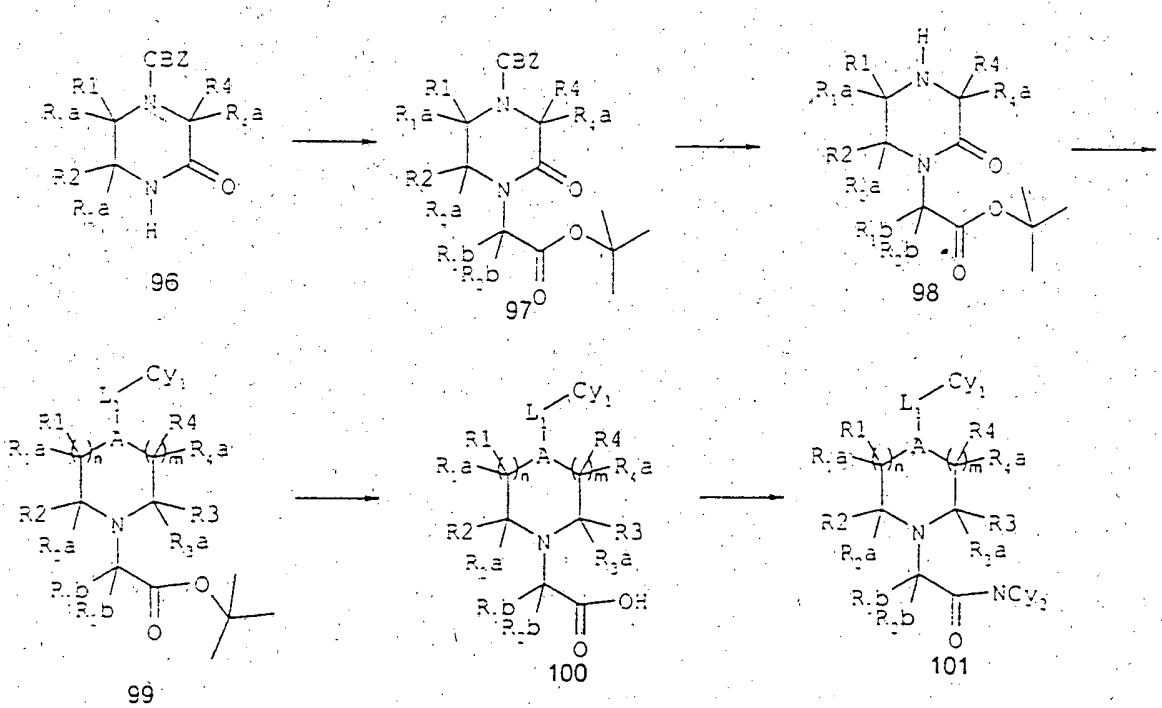
Schéma 20



Jak je uvedeno ve schématu 20, Cy_1chloroformiáty se získají pomocí chlorokarbonylace odpovídajících alkoholů za použití činidel, jako je fosgen, trifosgen nebo 1,1´-karbonyldiimidazol ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan. Aktivované sulfamoylestery se připraví z odpovídajících aminů za použití katecholsulfátu ve vhodném rozpouštědle.

Příprava acetamidosloučenin podle předkládaného vynálezu je popsána ve schématu 21.

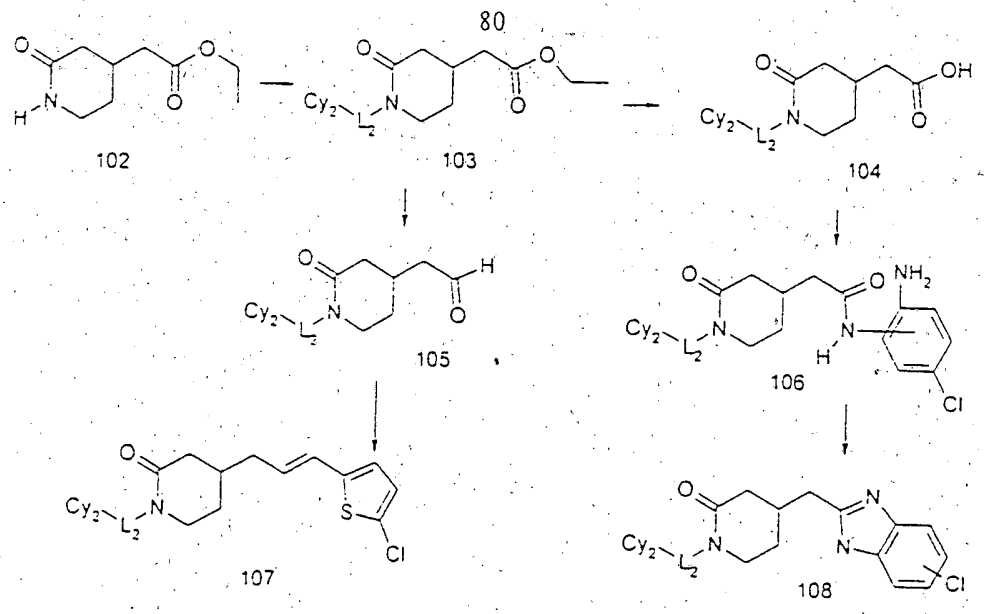
Schéma 21



Jak je vidět ze schématu 21, alkylace piperazin-2-onu se dosáhne pomocí silné báze, jako je hydrid sodný a t-butylesteru halogenoctové kyseliny za získání acetátu 97. Pomocí hydrogenace katalyzované palladiem se z acetátu 97 odstraní chránící skupina CBZ a získá se amin 98, který se převede na sloučeninu 99 tak, jak je popsáno ve schématu 1 výše. Hydrolýza t-butylesteru 99 se provádí například za použití TFA/CH_2Cl_2. Získaná kyselina 100 se kondenzuje s popřípadě chráněným aminem $HNCy_2$ za typických podmínek pro vznik amidové vazby za získání acetamidu 101.

Příprava sloučeniny podle tohoto vynálezu, kde Cy_1 je benzimidazol-2-ylová skupina, je popsána ve schématu 22.

Schéma 22



Piperidin-2-on 102 se alkyluje tak, jak je popsáno výše, za vzniku esteru 103, který se hydrolyzuje za vzniku kyseliny 104 nebo redukuje za vzniku aldehydu 105. Kondenzací kyseliny 104 a aminů vznikne amid 106, který se cyklizuje s anhydridem kyse-

25.07.00

liny octové za vzniku sloučeniny 108. Pomocí Wittigovy kondenzace aldehydu 105 se získá sloučenina 107.

Vynález bude dále vyjasněn pomocí následujících příkladů, které slouží pouze pro ilustraci přípravy sloučenin podle předkládaného vynálezu, ale v žádném případě neomezují jeho rozsah. Výchozí látky a meziprodukty se připraví pomocí známých nebo upravených způsobů, například pomocí způsobů popsaných podle vynálezu nebo jejich zřejmých ekvivalentů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid

A. 1-Chlor-3-(2,2-dimethoxyethylsulfanyl)benzen

K roztoku 2,4 g 3-chlorthiofenolu (16,6 mmol) ve 200 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá 2,8 g dimethylacetalu bromacetaldehydu (16,6 mmol). K roztoku se přidá 0,70 g hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 17,4 mmol) a směs se míchá 16 hodin, pak se rozloží přidáním vodného nasyceného roztoku chloridu amonného a přidá se ethylacetát. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu v hexanu. Získá se 3,7 g sloučeniny uvedené v názvu (15,9 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

B. 4-Chlorbenzo[b]thiofen a 6-chlorbenzo[b]thiofen

Roztok obsahující 8 g polyfosforečné kyseliny a 50 ml chlorbenzenu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. K tomuto vroucímu roztoku se po kapkách přidá roztok obsahující 2,7 g 1-

25.07.00

chlor-3-(2,2-dimethoxyethylsulfanyl)benzenu (11,6 mmol) v 5 ml chlorbenzenu. Po 6 hodinách se roztok ochladí na teplotu místnosti. Roztok se zředí dichlormethanem, promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu v hexanu za získání 2,4 g sloučeniny uvedené v názvu (9,0 mmol) jako 1:1 izomerní směsi. ^{1}H NMR (deuterochloroform; 300 MHz) δ 7,88 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (EI): m/z 168, 170 (M+), Cl izotopy.

C. 4-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid a 6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonylchlorid

K roztoku 11,8 g 4-chlor-benzo[b]thiofenu a 6-chlorbenzo[b]-thiofenu (88,1 mmol) ve 400 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá 55 ml 1,6M roztoku n-BuLi v hexanu (88,1 mmol). Po 15 minutách se roztok přidá stříkačkou do vychlazeného (-78 °C) roztoku 200 g oxidu siřičitého ve 100 ml tetrahydrofuranu. Po přidání se roztok vytemperuje na teplotu místnosti a po 30 minutách se zahustí. Zbytek se suspenduje ve 400 ml hexanu a ochladí na teplotu 0° C. Do roztoku se přidá 12,5 g chloridu sulfurylu (SO_2Cl_2; 92,5 mmol). Směs se míchá 15 minut a roztok se zahustí. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Surový produkt se rozpustí v dichlormethanu a filtruje přes sloupeček silikagelu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu v hexanu za získání sloučeniny uvedené v názvu a 4-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu ve formě bílých pevných látek.

25.07.00

4-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid: ^{1}H NMR (deuterochloroform; 300 MHz) δ 8,32 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,53 (m, 2H).

6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid: ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,11 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,50 (m, 1H).

Příklad 2

5´-Chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonylchlorid

A. 5-Chlor-[2,2´]bithiofen

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 2-chlorthiofenu postupem popsaným v Bull. Chem. Soc. Japan, 1979, 1126. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce gradientem 5% ethylacetát/hexan až 10% ethylacetát/hexan za získání pevné bílé látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,24 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,83 (d, 1H). Hmotnostní spektrum (EI) [M+]= 200, 202, Cl izotopy.

B. 5´-Chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonylchlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 1, část C, ale za použití 5-chlor[2,2´]bithiofenu místo 6-chlorbenzo[b]thiofenu. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 5 % ethylacetát/hexan až 0 % ethylacetát/hexan za získání pevné bílé látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,92 (d, 1H). Hmotnostní spektrum (EI): m/z 298, 300 (M+), Cl izotopy.

Příklad 3

2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonylchlorid

A. Ethylester 2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny

25.07.00

Do roztoku 12,9 ml ethylmethansulfonátu (0,12 mol) ve 300 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78°C přidá po kapkách 53,1 ml n-butyllithia (2,5M roztok v hexanu). Reakční směs se míchá 15 minut a pak se po kapkách přidá 9,9 ml ethylchlorfosfonátu (0,07 mol). Roztok se míchá při teplotě -78°C po dobu 30 minut a pak se zahřívá 1 hodinu na teplotu 50 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu -78°C a míchá se 1 hodinu a pak se po kapkách přidá 7,1 ml 5-chlorthiofenkarboxaldehydu (0,07 mol). Reakční směs se pomalu přes noc vytemperuje na teplotu místnosti. Pak se přidá 30 ml vody a směs se míchá 15 minut a pak zahustí ve vakuu. Zbytek se převede do dichlormethanu promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 5 % ethylacetátu v hexanu za získání 11,3 g sloučeniny uvedené v názvu (0,04 mol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,51 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,20 (kvadruplet, 2H), 1,40 (t, 3H).

B. 2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonylchlorid

Do roztoku 11,3 g ethylesteru 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny (40,2 mmol) ve 100 ml acetonu se při teplotě místnosti přidá 16,3 g tetrabutylamoniumjodidu (44,2 mmol). Směs se přes noc míchá a zahřívá k varu, pak se ochladí na teplotu místnosti a zahustí ve vakuu. Zbytek se převede do dichlormethanu a promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha za 18,74 g oleje (40,2 mmol), který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

Do roztoku 21,0 g trifenylfosfinu (86,42 mmol) v dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá 7,1 ml sulfurylchloridu (88,5 mmol). Pak se odstaví chladicí lázeň a přidá se 18,74 g produktu

25.07.00

předchozí reakce (40,2 mmol). Po 2 hodinách se reakční směs zahustí ve vakuu a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 10 % ethylacetátu v hexanu za získání 6,4 g sloučeniny uvedené v názvu (26,3 mmol) ve formě šedobílé pevné látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,70 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,91 (d, 1H).

Příklad 4

3-Chlorbenzylsulfamoylkatechol

K roztoku 0,14 g 3-chlorbenzylaminu (1,0 mmol) ve 3 ml dimethylformamidu se přidá 0,10 g triethylaminu (1,5 mmol). Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 0,172 g katecholsulfátu (1,0 mmol) a roztok se vytemperuje na teplotu místnosti. Po 2,5 hodině se přidá 30 ml ethylacetátu, roztok se promyje 5% kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí za získání 0,30 g sloučeniny uvedené v názvu (0,97 mmol). ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,94 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,32 (AB, 2H).

Příklad 5

2-Brommethyl-6-chlorbenzo[b]thiofen

A. 6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-karboxaldehyd

K roztoku 1,0 g 6-chlorbenzo[b]thiofenu (5,93 mmol) v 60 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C se přidá 3,9 ml 1,6M roztoku n-BuLi v tetrahydrofuranu (6,23 mmol). Po 10 minutách se přidá 0,5 ml dimethylformamidu, roztok se míchá 0,5 hodiny, vytemperuje na teplotu místnosti a nalije do nasyceného roztoku chloridu sodného. Roztok se zředí etherem, vrstvy se oddělí,

25.07.00

organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě pevné bílé látky. Hmotnostní spektrum (EI): m/z 196 (M+).

B. 6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-yl-methanol

K roztoku 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karboxaldehydu v tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá natriumborohydrid. Po 1 hodině se roztok zředí nasyceným roztokem chloridu amonného a etherem. Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,9 t (AB, 2H).

C. 2-Brommethyl-6-chlorbenzo[b]thiofen

K roztoku 0,2 g 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl-methanolu (1,01 mmol) v 10 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,34 g trifenylfosfinu (1,31 mmol) a 0,42 g bromidu uhličitého (1,26 mmol). Po 3 hodinách se roztok zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 5 % ethylacetátu v hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu. Získá se 0,25 g produktu ve formě pevné bílé látky (0,53 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,76 (s, 2H).

Příklad 6

5-Brommethyl-5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl

A. (5´-Chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-yl)methanol

K roztoku 3,00 g 5-chlor-[2,2´]bithiofenylu (14,9 mmol) ve 30 ml tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě 0 °C přidá 9,8 ml n-BuLi (1,6M roztok v hexanu, 15,7 mmol). Pak se po kapkách přidá 2,30 ml dimethylformamidu (30 mmol) a výsledný

25.07.00

roztok se 1 hodinu zahřívá k varu. Roztok se zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí.

Surový aldehyd se rozpustí ve 40 ml bezvodého methanolu a po částech se přidá 0,85 g natriumborohydridu (22,5 mmol). Směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti a pak se rozloží vodou. Směs se zředí etherem a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí za získání 2,23 g sloučeniny uvedené v názvu (9,66 mmol), která se použije v následující reakci bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,95 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 1,88 (šs, 1H).

B. 5-Brommethyl-5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl

K roztoku 2,23 g (5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-yl)methanolu (9,66 mmol) v 65 ml dichlormethanu se přidá 3,82 ml bromtrimethylsilanu (29,0 mmol). Po 4 hodinách se roztok zahustí ve vakuu a surový produkt se míchá v horkém hexanu a filtruje. Filtrát se zahustí a získá se 1,67 g sloučeniny uvedené v názvu (5,69 mmol) ve formě zelené pevné látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,00 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,71 (s, 2H).

Příklad 7

7-Brommethyl-4-chlorchinazolin

A. 7-Methyl-3H-chinazolin-4-on

Roztok 31,6 g 2-amino-4-methylbenzoové kyseliny (206 mmol) v 60 ml formamidu se 1 hodinu zahřívá na teplotu 130 °C, a pak 3 hodiny na teplotu 175 °C. Pak se nalije do 500 ml ledové vody

25.07.00

a vzniklá pevná látka se oddělí filtrací a vysuší za sníženého tlaku. Získá se 26,2 g sloučeniny uvedené v názvu (170 mmol) ve formě pevné bílé látky. Hmotnostní spektrum (EI): m/z 159 (M+).

B. 4-Chlor-7-methyl-chinazolin

K roztoku 10,6 g 7-methyl-3H-chinazolin-4-onu (69 mmol) v 350 ml toluenu se přidá 17,5 g triethylaminu (173 mmol) a pak 12,3 g chloridu fosforylu (12,3 g, 80 mmol). Výsledný roztok se 4 hodiny zahřívá na teplotu 80 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a nalije se do 500 ml vody. Vrstvy se oddělí a organická se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Výsledný surový produkt se čistí krystalizací z ethylacetátu. Získá se 10 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky (56 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,02 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 2,62 (s, 3H).

C. 7-Brommethyl-4-chlorchinazolin

K roztoku 7,0 g 4-chlor-7-methylchinazolinu (39 mmol) ve 140 ml chloridu uhličitého se přidá 8,0 g N-bromsukcinimidu (45 mmol) a 0,8 g benzoylperoxidu (3,3 mmol). Roztok se 8 hodin zahřívá k varu a pak se filtruje. Filtrát se zahustí a zbytek se míchá s etherem za získání 5,1 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě šedobílé pevné látky (20 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 4,68 (s, 2H). Hmotnostní spektrum (EI): m/z 237 (M+).

Příklad 8

3-Brommethyl-7-chlor-1H-chinolin-2-on

A. N-(3-Chlorfenyl)-2-methyl-3-fenylakrylamid

25.07.00

K roztoku 0,98 ml 3-chloranilinu (9,3 mmol) v 25 ml dichlormethanu se při teplotě 0°C přidá 0,78 ml pyridinu (9,5 mmol). Výsledný roztok se přidá po kapkách k roztoku 1,6 g chloridu α-methylskořicové kyseliny (9,3 mmol) v 8 ml dichlormethanu. Po 3 hodinách se roztok zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 5 % ethylacetátu v hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu. Získá se 2,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky (9,2 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,95 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,22 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 2,13 (s, 3H).

B. 7-Chlor-3-methyl-1H-chinolin-2-on

K roztoku 2,5 g N-(3-chlorfenyl)-2-methyl-3-fenylakrylamidu (9,2 mmol) v 50 ml chlorbenzenu se přidá 6,2 g chloridu hlinitého (46 mmol) a roztok se 4 hodiny zahřívá na teplotu 120 °C. Roztok se pak nalije na led, filtruje a organická vrstva se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 2 % methanolu v dichlormethanu. Získá se 1,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky (7,74 mmol). 1H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,82 (šs, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

C. 3-Brommethyl-7-chlor-1H-chinolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 7, část C, ale použije se 7-chlor-3methyl-1H-chinolin-2-on místo 7-methyl-4-chlorchinazolinu. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,00 (šs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,58 (s, 2H).

25.07.00

Příklad 4

6-Brommethyl-2-chlor-chinolin

A. 6-Methyl-1H-chinolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z p-toluidin a chloridu kyseliny skořicové postupem popsaným v Synthesis 1975, 739. Získaný surový produkt se převrství směsí etheru a hexanu a filtruje za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě béžové pevné látky. ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 11,60 (šs, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 2,30 (s, 3H).

B. 2-Chlor-6-methylchinolin

Roztok 14,6 g 6-methyl-1H-isochinolin-2-onu (91,7 mmol) ve 160 ml chloridu fosforylu se zahřívá 17 hodin na teplotu 60 °C. Směs se pak ochladí na teplotu místnosti a zahustí za získání béžového zbytku. Zbytek se zředí ledovou vodou a pH se upraví na hodnotu 8 pomalým přidáním 10N NaOH. Během neutralizace vodného roztoku se vysráží surový produkt, který se oddělí filtrací, promyje vodou a vysuší. Pevná látka se překrystaluje z methanolu za získání 12,0 g sloučeniny uvedené v názvu (67,5 mmol) ve formě béžové pevné látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

C. 6-Brommethyl-2-chlor-chinolin

K roztoku 12,0 g 2-chlor-6-methyl-chinolinu (67,5 mmol) ve 300 ml chloridu uhličitého se přidá 12,9 g N-bromsukcinimidu (72,5 mmol) a 0,33 g benzoylperoxidu (1,30 mmol). Směs se 6 hodin zahřívá k varu, pak se ochladí na teplotu místnosti, filtruje, promyje dichlormethanu a zahustí ve vakuu. Surový

produkt se překrystaluje ze směsi 50 % ethylacetátu v hexanu za získání 8,80 g sloučeniny uvedené v názvu (34,3 mmol) ve formě béžové krystalické látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,65 (s, 2H). Hmotnostní spektrum (EI): m/z 256, 258 (M+), Cl izotopy.

Příklad 10

3-Brommethyl-1,7-dichlor-2H-isochinolin

A. 3-(4-Chlorfenyl)-2-methyl-akryloylazid

K roztoku 11,2 g 3-(4-chlorfenyl)-2-methylakrylové kyseliny (57 mmol) v 500 ml acetonu se při teplotě 0 °C se přidá 9,6 ml triethylaminu (68 mmol) a pak 6,2 ml ethylchlorformátu (63 mmol). Roztok se vytemperuje na teplotu místnosti a po 2 hodinách se přidá roztok 5,6 g azidu sodného (86 mmol) v 35 ml vody. Po přidání se roztok míchá 2 hodiny, pak se zředí 100 ml vody a vzniklá pevná látka se oddělí filtrací za získání 11,1 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky (50 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,67 (s, 1H), 3,38 (m, 4H), 2,10 9s, 3H).

B. 7-Chlor-3-methyl-2H-isochinolin-1-on

11,0 g 3-(4-chlorfenyl)-2-methyl-akryloylazidu (50 mmol) se rozpustí v 80 ml difenyletheru a tento roztok se při teplotě 210 °C přidá po kapkách k roztoku 11,8 ml tributylaminu (50 mmol) ve 170 ml difenyletheru. Po 4 hodinách se roztok ochladí na teplotu 50°C a zředí 1,5 l hexanu. Vzniklá pevná látka se oddělí filtrací za získání 7,2 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky (37 mmol). 1H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,4 (šs, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,18 (s, 3H).

25.07.00

C. 1,7-Dichlor-3-methyl-isochinolin

Roztok 7,1 g 7-chlor-3-methyl-2H-isochinolin-1-onu (36,7 mmol) ve 100 ml chloridu fosforylu se 5 hodin zahřívá na teplotu 100 °C a pak se zahustí do sucha. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 3 % ethylacetátu v hexanu až 5 % ethylacetátu v hexanu. Získá se 6,0 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky (28 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,23 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,64 (s, 3H).

D. 3-Brommethyl-1,7-dichlor-2H-isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 7, část C, ale použije se 1,7-dichlor-3-methyl-isochinolin místo 4-chlor-7-methylchinazolinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 4,68 (s, 2H).

Příklad 11

3-Brommethyl-7-chlorisochinolin

A. 7-Chlor-3-methyl-isochinolin

K roztoku 0,50 g 1,7-dichlor-3-methyl-isochinolinu (2,36 mmol), příklad 10, část C, v 5,5 ml směsi 9:1 octová kyselina:voda se při teplotě 75 °C přidá 0,23 g zinku (3,54 mmol). Po 75 minutách se roztok ochladí na teplotu místnosti, zředí směsí 4:1 ethylacetát:dichlormethan a přidá se 100 ml 1N roztoku hydroxidu draselného. Vodný roztok se extrahuje směsí 4:1 ethylacetát:dichlormethan, spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým,

25.07.00

filtrují a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 5 % ethylacetátu v hexanu až 15 % ethylacetátu v hexanu. Získá se 0,36 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky (1,97 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (s, 1H) 2,68 (s, 3H). Hmotnostní spektrum (EI): m/z 177,179 (M+), Cl izotopy.

B. 3-Brommethyl-7-chlorisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 7, část C, ale použije se 7-chlor-3methyl-isochinolin místo 4-chlor-7-methylchinazolinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (m,2H), 7,67 (m, 1H), 4,71 (s, 2H).

Příklad 12

2-Brommethyl-6-chlornaftalen

A. 6-Chlor-3,4-dihydro-1H-naftalen-2-on

K roztoku 17,3 g (4-chlorfenyl)acetylchloridu (92 mmol) v 50 ml dichlormethanu se při teplotě -20 °C přidá po kapkách roztok 24,4 g chloridu hlinitého (184 mmol) ve 200 ml dichlormethanu. Po 20 minutách začne zavádění plynného ethylenu, které trvá 30 minut. Roztok se pak 5 minut míchá při teplotě -10 °C, nalije se na 300 g ledu, vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Vzniklá pevná látka se dvakrát převrství 20 ml pentanu. Pevná látka se pak vysuší za získání 15,2 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky (84,2 mmol). 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,28 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,56 (m, 2H).

25.07.00

B. 6-Chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ol

K 95 ml 1M roztoku chloridu titaničitého v toluenu se při teplotě -45 °C přidá 4,2 ml 3M roztoku MeMgBr v tetrahydrofuranu. Směs se míchá 20 minut a pak se během 15 minut přikape roztok 11,3 g 6-chlor-3,4-dihydro-1H-naftalen-2-onu (63 mmol) v 80 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá dalších 15 minut při teplotě -45 °C. Směs se pak vytemperuje na teplotu 0 °C a po 2 hodinách se zředí vodou a dichlormethanem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Získá se 11,3 g sloučeniny uvedené v názvu (57,5 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,10 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

C. 2-Chlor-6-methylnaftalen

Roztok 11,3 g 6-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-olu (57,5 mmol) a 16,5 g trifenylmethanolu (63 mmol) v 80 ml trifluoroctové kyseliny se míchá 2,5 dne. Potom se roztok zahustí do sucha a zbytek rozpustí v dichlormethanu. Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu v hexanu. Získá se 4,05 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky (22,9 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,78 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

D. 2-Brommethyl-6-chlornaftalen

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 7, část C, ale použije se 2-chlor-6-methylnaftalen místo 4-chlor-7-methylchinazolinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform,

300 MHz) δ 7,82 (m, 2H), 7,78 (s,1H), 7,76 (m, 2H), 7,52 (d,1H), 7,42 (d, 1H), 4,62 (s, 2H).

Příklad 13

2-(Benzhydrylidenamino)-4-brommethylbenzonitril

A. 2-(Benzhydrylidenamino)-4-methylbenzonitril

K roztoku 20 g 2-amino-4-methylbenzonitrilu (151 mmol) ve 100 ml dichlorethanu se přidá 30 g benzofenoniminu (166 mmol). Roztok se 48 hodin zahřívá k varu, pak se ochladí na teplotu místnosti, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Produkt se dále čistí rekrystalizací z t-butyletheru. Získá se 25,5 g sloučeniny uvedené v názvu (118 mmol) ve formě žluté pevné látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,88 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,32 (m, 7H), 6,79 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

B. 2-(Benzhydrylidenamino)-4-brommethylbenzonitril

K roztoku 11,2 g 2-(benzhydrylidenamino)-4-methylbenzonitrilu (37,8mmol) v 500 ml chloridu uhličitého se přidá 7,06 g N-bromsukcinimidu (39,7 mmol) a 0,92 g benzoylperoxidu (3,8 mmol). Roztok se 16 hodin zahřívá k varu, pak se filtruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 20 % t-butyletheru v hexanu až 25 % t-butyletheru v hexanu. Produkt se získá ve formě oleje a obsahuje směs požadovaného monobromidu, dibromidu a nezreagované výchozí látky. Směs se analyzuje podle vodíkového NMR spektra, ze kterého vyplývá čistota 60-75 %. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,82 (m, 2H), 7,42 (m, 9H), 6,92 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,29 (s, 2H).

Příklad 14

7-Brommethyl-4-chlorchinolin

A. 7-Methyloxykarbonyl-4-chlorchinolin

Směs 5,0 g 4-chlor-7-trifluormethylchinolinu (21,6 mmol) v 100 ml 80% kyseliny sírové se 24 hodin zahřívá v uzavřené nádobě na teplotu 200 °C. Roztok se ochladí, nalije do vody a neutralizuje hydroxidem sodným na pH 3-4. Vysrážená pevná látka se oddělí, promyje vodou a rozpustí ve 2N hydroxidu sodném. Vodný roztok se promyje ethylacetátem a pak okyselí na pH 3-4. Sraženina oddělí, promyje vodou a přes noc vysuší ve vakuové sušárně za získání 5,1 g 7-karboxy-4-chlorchinolinu ve formě pevné látky (24,6 mmol). 2,0 g tohoto materiálu (9,6 mmol) se podrobí působení 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 2 ml dimethylformamidu a 14,5 ml 2M roztoku oxalylchloridu v methylenchloridu (29 mmol). Výsledná suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a pak se podrobí působení 10 ml methanolu. Směs se míchá 30 minut, pak se zahustí a zbytek se převede do dichlormethanu. Roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší síranem sodným a zahustí za získání 2,1 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky (9,5 mmol). Hmotnostní spektrum m/z: M^+ = 221; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,6 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

B. 7-Hydroxymethyl-4-chlorchinolin

2,1 g 7-methyloxykarbonyl-4-chlorchinolinu (9,5 mmol) se rozpustí v 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 200 ml bezvodého etheru. Roztok se ochladí v lázni suchý led/aceton a podrobí působení 11,0 ml 1M roztoku lithiumaluminumhydridu v tetrahydrofuranu (11 mmol). Roztok se na 20 minut vytemperuje na

teplotu -45 °C a pak se rozloží ethylacetátem. Roztok se zředí 100 ml etheru, 36 ml vody, 36 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a 36 ml vody. Směs se filtruje a odpaří za získání 2,0 g sloučeniny uvedené v názvu (9,7 mmol) jako zbytku, který se vysuší ve vakuu a použije následně bez dalšího čištění. Hmotnostní spektrum m/z: M^+ = 193; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,8 (s, 2H).

C. 7-Brommethyl-4-chlorchinolin

0,2 g 7-hydroxymethyl-4-chlorchinolinu (0,97 mmol) se podrobí působení 48% kyseliny bromovodíkové a zahřívá 1 hodinu na teplotu 120 °C. Výsledný roztok se ochladí ledem, zředí vodou a ethylacetátem. Pak se přidá nasyceným roztok hydrogenuhličitanu sodného (do bázické reakce podle pH papírku). Vrstvy se oddělí a organická se promyje vodou, vysuší síranem sodným a zahustí za získání 0,23 g 7-brommethyl-4-chlorchinolinu (0,9 mmol). Hmotnostní spektrum m/z: M^+ = 255; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,75 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 4,7 (s, 2H).

Příklad 15

7-Brommethyl-4-chlorchinolin

A. 4-methyl-2-nitrofenylethanon

7,5 g 4-fluor-3-nitrotoluenu (48,4 mmol) se reaguje s roztokem 15,2 ml nitroethanu (200 mmol) ve 100 ml ethylacetátu a 21 ml DBU (145 mmol) a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Roztok se zahustí ve vakuu, zředí methanolem a přidá se 25 ml 30% peroxidu vodíku a 25 ml 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se pak zahustí ve vakuu, okyselí 5% kyselinou chlorovodíkovou a

25.07.00

extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 35 % ethylacetátu v hexanu za získání 7,2 g sloučeniny uvedené v názvu (40,2 mmol). Hmotnostní spektrum m/z: M^+ = 279; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,8 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (s, 3H).

B. 2-Amino-4-methylfenylethanon

Roztok 5,0 g 4-methyl-2-nitrofenylethanonu (28 mmol) ve 100 ml methanolu reaguje s 9,6 g mravenčanu amonného (140 mmol) a 1,0 g 5% palladia na uhlí. Směs se 6 hodin zahřívá na teplotu 60 °C a pak se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se filtruje přes křemelinu a filtrát se zahustí ve vakuu. Ke koncentrátu se přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a roztřepe se mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem sodným a zahustí za získání 4,5 g surové sloučeniny uvedené v názvu (30,2 mmol), která se bez dalšího čištění použije v následujícím kroku. Hmotnostní spektrum m/z: M^+ = 149; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,05 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

C. 7-Methyl-1-H-cinnolin-4-on

K roztoku 5,0 g 2-amino-4-methylfenylethanonu (33,6 mmol) ve 100 ml kyseliny chlorovodíkové se po částech přidá roztok 5,7 g dusitanu sodného (82,6 mmol) v 10 ml vody. Výsledný roztok se 2 hodiny míchá při teplotě 60 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a zředí 200 ml nasyceného roztoku octanu sodného. Pak pokračuje přidávání pevného octanu sodného, dokud roztok není podle pH papírku bázický. Po zamíchání se vysráží sloučenina uvedená v názvu jako pevná bílá látka, která se oddělí a vysuší na vzduchu za získání 2,3 g materiálu. Hmotnostní spektrum m/z:

$[M+H]^+$ = 161; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,1 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (s, 1H) 7,3 (d, 1H), 2,55 (s, 3H).

D. 4-Chlor-7-methylcinnolin

1,3 g 7-Methyl-1-H-cinnolin-4-onu (8,1 mmol) se zahřívá s 80 ml chlorbenzenu, dokud se nerozpustí. Výsledný roztok se ochladí a přidá se 0,16 ml pyridinu (2 mmol) a 1,13 chloridu fosforylu (12,2 mmol). Roztok se 1 hodinu zahřívá k varu a pak se zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 20 % ethylacetátu v hexanu za získání 1 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky (5,6 mmol). Hmotnostní spektrum m/z (M+=178); ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,3 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 2,68 (s, 3H).

E. 7-Brommethyl-4-chlorcinnolin

K roztoku 0,6 g 4-chlor-7-methylcinnolinu (3,37 mmol) ve 30 ml chloridu uhličitého se přidá 0,64 g N-bromsukcinimidu (3,4 mmol) a katalytické množství 0,22 g 70% benzoylperoxidu (0,63 mmol). Roztok se přes noc zahřívá na teplotu 80 °C, pak filtruje, filtrát zahustí ve vakuu a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 20 % ethylacetátu v dichlormethanu za získání 0,3 g sloučeniny uvedené v názvu (1,2 mmol) a 0,1 g nezreagované výchozí látky (0,56 mmol). Hmotnostní spektrum m/z: $[M+H]^+$= 257; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 4,75 (s, 2H).

Příklad 16

6-Brommethyl-3-chlor-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol

A. Methylester 1H-indol-6-karboxylové kyseliny

25.07.00

K roztoku 0,91 g 6-indolkarboxylové kyseliny (5,67 mmol) v 33 ml směsi 2:1 tetrahydrofuran/methanol se přidá 5,0 ml 2M roztoku trimethylsilyldiazomethanu v hexanu (10,0 mmol). Směs se míchá 3 hodiny a pak zahustí ve vakuu za získání 0,87 g sloučeniny uvedené v názvu (4,97 mmol). Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,70 (šs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (dd, t H), 7,67 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).

B. Methylester 3-chlor-1H-indol-6-karboxylové kyseliny

K roztoku 5,86 g methylesteru 1H-indol-6-karboxylové kyseliny (33,5 mmol) v 30 ml dichlormethanu se po částech během 1,5 hodiny přidá 0,58 g N-chlorsukcinimidu (4,33 mmol). Směs se míchá 2 hodiny a pak se zředí vodou. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu za získání 5,74 g sloučeniny uvedené v názvu (27,3 mmol). Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,46 (šs, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,69 (d,1H), 7,36 (d, 1H), 3,97 (s, 3H).

C. Methylester 3-chlor-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-karboxylové kyseliny

K roztoku 3,00 g methylesteru 3-chlor-1H-indol-6-karboxylové kyseliny (17,1 mmol) ve 40 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá po kapkách 8,55 ml 2,0M roztoku lithiumdiisopropylamidu (17,1 mmol). Roztok se 30 minut míchá při teplotě -78 °C a pak se přikape roztok 3,43 g p-toluensulfonylchloridu (18,0 mmol) v 15 ml tetrahydrofuranu a výsledná směs se míchá 3 hodiny při teplotě -78 °C. Směs se pak vytemperuje na 0 °C,

rozloží nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a zředí vodou a etherem. Vrství se oddělí a organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky tlakově čistí na silikagelu za eluce gradientem 10 % ethylacetátu v hexanu až 30 % ethylacetátu v hexanu za získání 3,64 g sloučeniny uvedené v názvu (10,0 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,70 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

D. [3-Chlor-1-(toluen-1-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-methanol

K roztoku 3,10 g methylesteru 3-chlor-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-karboxylové kyseliny (8,53 mmol) v 50 ml toluenu se při teplotě -78 °C přidá po kapkách 13,8 ml 1,5M roztoku DIBAL v toluenu (20,8 mmol). Směs se 2 hodiny míchá při teplotě -78 °C, pak vytemperuje na teplotu místnosti a míchá 2 hodiny. Reakční směs se rozloží přidáním methanolu a promyje nasyceným roztokem vínanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje etherem a spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem vínanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, pak vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a zahustí za získání 2,88 g sloučeniny uvedené v názvu. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,84 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,88 (šs, 1H).

E. 6-Brommethyl-3-chlor-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol

K roztoku 0,45 g [3-chlor-1-(toluen-1-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-methanolu (1,34 mmol) v 13 ml etheru se při teplotě 0 °C přidá 0,04 ml bromidu fosforitého (0,40 mmol). Směs se míchá 15 minut

25.07.00

při teplotě 0 °C a pak 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se rozloží přidáním směsi vody a ledu a zředí etherem. Vrstvy se oddělí a organická se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí za získání 0,47 g sloučeniny uvedené v názvu (1,18 mmol) ve formě oleje. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Příklad 17

2-(3-Brom-(E)propenyl)-5-chlorthiofen

A. Methylester 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)akrylové kyseliny

K roztoku 5,10 g 5-chlor-2-thiofenkarboxaldehydu (34,8 mmol) ve 100 ml suchého dichlormethanu se přidá 11,8 g methyl(trifenylfosforanyliden)acetátu (35,3 mmol). Výsledná hnědozelená směs se míchá 19 hodin při teplotě místnosti. Směs se filtruje přes křemelinu, zahustí ve vakuu a převrství hexanem. Pak se filtrací oddělí bílá sraženina (trifenylfosfinoxid) a filtrát se zahustí. Zbytek se chromatograficky tlakově čistí na silikagelu za eluce gradientem 5 % ethylacetátu v hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu za získání 6,20 g sloučeniny uvedené v názvu (30,6 mmol) ve formě žluté pevné látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,65 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,80 (s, 3H).

B. 3-(5-Chlor-thiofen-2-yl)prop-2-(E)en-1-ol

K roztoku 5,00 g methylesteru 3-(5-chlor-thiofen-2-yl)-(E)akrylové kyseliny (24,7 mmol) v 80 ml dichlormethanu se při teplotě

25.07.00

0 °C pomalu přidá 36,2 ml 1,5M roztoku DIBAL v toluenu (54,3 mmol). Směs se 1 minutu míchá při teplotě 0 °C a pak rozloží přidáním 6 ml methanolu. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti, zředí směsí vody a ledu a míchá 15 minut. Pak se filtruje přes křemelinu a promyje dichlormethanu. Vrstvy se oddělí a vodná se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným, filtrují a zahustí. Zbytek se chromatograficky tlakově čistí na silikagelu za eluce s gradientem 15 % ethylacetátu v hexanu až 25 % ethylacetátu v hexanu za získání 4,18 g sloučeniny uvedené v názvu (23,9 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,77 (d, 1H), 6,71 (d,1H), 6,60 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 1,79 (šs, 1H).

C. 2-(3-Brom-(E)propenyl)-5-chlor-thiofen

K roztoku 4,18 g 3-(5-chlorthiofen-2-yl)prop-2-(E)en-1-olu (23,9 mmol) ve 140 ml etheru se při teplotě 0 °C přidá roztok 1,34 ml bromidu fosforitého (14,3 mmol) v 10 ml etheru. Směs se 45 minut míchá při teplotě 0 °C, a pak 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Pak se rozloží přidáním směsi a ledu a zředí se etherem. Vrstvy se oddělí a organická se třikrát promyje vodou do neutrální reakce a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí za získání 5,46 g sloučeniny uvedené v názvu (23,0 mmol) ve formě oleje. Surový materiál při skladování v ledničce ztuhne a použije se v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,80 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,10 (d, 2H).

Příklad 18

3-(4-Bromfuran-2-yl)-(E)propenal

25.07.00

K roztoku 0,5 g 4-brom-2-furfuraldehydu (2,86 mmol) v 30 ml suchého dichlormethanu se přidá 0,87 g (trifenylfosforanyliden)-acetaldehydu (2,86 mmol). Výsledná směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Surová směs se zahustí ve vakuu a zbytek se chromatograficky tlakově čistí na silikagelu za eluce dichlormethanem. Získá se 0,15 g sloučeniny uvedené v názvu (0,75 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,62(d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,60 (m, 1H).

Příklad 19

3-(6-Methoxypyridin-3-yl)-(E)allylester octové kyseliny

K roztoku 0,39 g 3-(6-methoxypyridin-3-yl)prop-2-(E)en-1-olu (2,36 mmol), připraveného postupem popsaným v přípravě MB z 6-methoxy-pyridin-3-karbaldehydu (J. Org. Chem. 1990, 72) v 8 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá 0,66 ml triethylaminu (4,72 mmol), 0,05 g dimethylaminopyridinu (0,40 mmol) a 0,33 ml acetanhydridu (3,54 mmol). Směs se 45 minut míchá při teplotě 0 °C a pak 16 hodin při teplotě místnosti. Směs se zředí etherem, promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky tlakově čistí na silikagelu za eluce gradientem 10 % ethylacetátu v hexanu až 20 % ethylacetátu v hexanu za získání 0,25 g sloučeniny uvedené v názvu (1,21 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,12 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,18 (dt, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

25.07.00

Příklad 20

2-(3-Brom-prop-1-inyl)-5-chlor-thiofen

A. 3-(5-Chlor-thiofen-2-yl)prop-2-in-1-ol.

Do roztoku 1,00 g 5-brom-2-chlorthiofenu (5,06 mmol) v 8 ml piperidinu se zavádí plynný dusík. Po 5 minutách se do roztoku přidá 0,32 ml propargylalkoholu (5,56 mmol), 0,06 g tetrakis-(trifenylfosfin)palladia a katalytické množství jodidu měďného. Směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu 80 °C v uzavřené skleněné nádobě. Pak se směs ochladí a zředí směsí ethylacetátu a etheru. Organická vrstva se promyje 3N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu s gradientem 10 % ethylacetátu v hexanu až 20 % ethylacetátu v hexanu za získání 0,8 g sloučeniny uvedené v názvu (0,46 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 6,99 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 1,90 (šs, 1H). EI hmotnostní spektrum, $[M]^+$=172, 174 (Cl izotopy).

B. 2-(3-Bromprop-1-inyl-5-chlorthiofen

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 17, část C, ale použije se 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-prop-2-in-1-ol místo 3-(5-chlorthiofen-2-yl)prop-2-(E)en-1-olu. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,04 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,98 (d, 2H).

Příklad 21

t-Butylester 2-brommethyl-5-chlor-indol-1-karboxylové kyseliny

25.07.00

A. t-Butylester 5-chlor-2-methylindol-1-karboxylové kyseliny

Roztok obsahující 4,0 g 5-chlor-2-methylindolu (24,1 mmol) a 295 mg dimethylaminopyridinu (2,42 mmol) ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu 0 °C. Pak se během 20 minut přidá roztok obsahující 5,27 g $(Boc)_2O$ (24,1 mmol) ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0 °C a pak 16 hodin při teplotě místnosti. pak se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu za eluce směsí 2 % ethylacetátu v hexanu až 5 % ethylacetátu v hexanu za získání 5,2 g (81 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 1,67 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 6,24 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (EI): m/z 265 (M+).

B. t-Butylester 2-brommethyl-5-chlor-indol-1-karboxylové kyseliny

Roztok obsahující 3,0 g t-butylésteru 5-chlor-2-methyl-indol-1-karboxylové kyseliny (11,3 mmol), 1,33 g N-bromsukcinimudu (11,3 mmol) a 0,4 g benzoylperoxidu (1,13 mmol) ve 100 ml chloridu uhličitého se zahřívá 3 hodiny na teplotu 80 °C. Pak se přidá dalších 0,65 g N-bromsukcinimidu (5,65 mmol) a 0,2 g benzoylperoxidu (0,56 mmol) a reakční směs se zahřívá další 3 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs filtruje a filtrát se zahustí za získání hnědého oleje, který se převrství hexanem za odstranění zbytkového sukcinimidu. Pak se filtruje a zahustí. Získá se 4,5 g výsledného oleje (což je víc než 100 %), který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 1,72 (s, 9H), 4,88 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz,

25.07.00

1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ppm; Hmotnostní spektrum (EI): m/z 343 (M+).

Příklad 22

3-Brommethyl-5-jod-2-methoxypyridin

A. 5-Jod-3-methyl-2-methoxypyridin

K roztoku obsahujícímu 4,80 g 2-brom-5-jod-3-methylpyridinu (16,0 mmol) v 15 ml dimethylsulfoxidu se při teplotě 0 °C přidá 5,3 ml 3,33M methanolického roztoku methoxidu sodného (17,7 mmol). Roztok se vytemperuje na teplotu místnosti a pak 1 hodinu zahřívá na teplotu 70 °C. Reakční směs se zředí 300 ml diethyletheru a 200 ml vody. vrstvy se oddělí, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu, eluce směsí hexan/diethylether 19:1, za získání 2,86 g (71 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 2,12 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,60 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,1Hz, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (EI): m/z 249 (M+).

B. 3-Brommethyl-5-jod-2-methoxypyridin

Roztok obsahující 1,00 g 5-jod-3-methyl-2-methoxypyridinu (4,00 mmol) a 0,78 g N-bromsukcinimidu (4,40 mmol) ve 20 ml chloridu uhličitého se zahřívá k varu. Pak se v hodinových intervalech přidávají 5mg podíly AIBN (0,03 mmol). Po 3 hodinách se reakční směs ochladí a pak zahustí ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 150 ml ethylacetátu a důkladně promyje 100 ml thiosíranu sodného, 100 ml vody a pak nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky tlakově čistí na silikagelu ve směsi hexan/diethylether 19:1 za získání

25.07.00

0,72 g (55 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 3,97 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H) ppm; Hmotnostní spektrum (EI): m/z 327 (M+).

Příklad 23

Methylester 5-brommethyl-6-methoxynikotinové kyseliny

A. Methylester 6-methoxy-5-methylnikotinové kyseliny

Roztok obsahující 10,0 g 5-jod-3-methyl-2-methoxypyridinu (40,0 mmol), 8,0 g triethylaminu (80,0 mmol) a 2,80 g $(Ph_3P)_4PdCl_2$ (4,00 mmol) ve 100 ml směsi 1:1 DMF/methanol se ochladí na teplotu 0 °C a 5 minut se do něj zavádí oxid uhelnatý, přičemž je směs pod tlakem balónu s oxidem uhelnatým. Reakční směs se vytemperuje na teplotu místnosti a pak se míchá 16 hodin. Reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi 300 ml vody a 300 ml ethylacetátu. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu ve směsi hexan/diethylether 19:1 za získání 4,10 g (57 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 2,20 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H) ppm; MS (ISP smyčka): m/z 182 (M+H).

B. Methylester 5-brommethyl-6-methoxynikotinové kyseliny

Roztok obsahující 4,00 g methylesteru 6-methoxy-5-methylnikotinové kyseliny (22,1 mmol), 5,11 g N-bromsukcinimidu (28,7 mmol) a 0,90 g AIBN (5,5 mmol) ve 100 ml chloridu uhličitého se zahřívá k varu. Po 5 hodinách se reakční směs ochladí a pak zahustí ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 500 ml ethylacetátu ethylacetátu a postupně promyje 300 ml vodného roztoku

25.07.00

thiosíranu sodného, 100 ml vody, nasyceným roztokem chloridu sodného, pak se vysuší síranem sodným, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu ve směsi hexan/diethylether 9:1 za získání 3,10 g (54 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 3,90 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H) ppm; Hmotové spektrum (EI): m/z 259 (M+).

Příklad 24

5-Chlor-2-thienyloxyoctová kyselina

A. 2-Hydroxythiofen

42 g thiofenu (500 mmol) se rozpustí ve 250 ml etheru. K tomuto roztoku se rychlostí, která udržuje mírný var, přidá 200 ml 2,5N roztoku n-BuLi v hexanu. Po přidání se roztok míchá 0,5 hodiny, pak se ochladí na teplotu -78 °C a po kapkách se přidá 700 ml triethylborátu (102 g). Roztok se míchá 3 hodiny, chladící lázeň se odstaví a za intenzívního míchání se přikape 130 ml 30% peroxidu vodíku. Po přidání se roztok nechá vařit ještě 20 minut. Roztok se pak ochladí na teplotu 0 °C a pak se okyselí na pH = 3 pomocí 6N kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok se extrahuje etherem. Organický roztok se promyje 10% roztokem síranu železitoamonného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Roztok se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Získá se 32 g sloučeniny uvedené v názvu (320 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,60 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,12 (d, 2H).

B. Ethyl-2-thienyloxyacetát

K roztoku 32 g 2-hydroxythiofenu (320 mmol) v 500 ml dichlormethanu se přidá 53,4 g ethylbromacetátu (320 mmol). K výs-

25.07.00

lednému roztoku se přidá roztok obsahující 25 g $n\text{-}Bu_4NHSO_4$ (74 mmol) a 15,8 g hydroxidu sodného (394 mmol) v 500 ml vody. Po přidání se roztok intenzívně mechanicky míchá. Reakční směs se míchá 12 hodin a pak se oddělí vrstvy. Vodná vrstva se extrahuje chloroformem a spojené organické vrstvy se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 30 % dichlormethanu v hexanu až 60 % dichlormethanu v hexanu. Získá se 11,5 g sloučeniny uvedené v názvu (62 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,68 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,30 (kvadruplet, 2H), 1,31 (t, 3 H).

C. Ethyl-5-chlor-2-thienyloxyacetát

K roztoku 1,1 g 2-thienyloxyacetátu (5,9 mmol) v 15 ml octové kyseliny se přidá 0,78 g N-chlorsukcinimidu (5,9 mmol). Roztok se míchá 1,5 hodiny, pak se zahustí a výsledný olej se rozpustí v etheru a promyje roztokem hydroxidu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Získá se 1,26 g sloučeniny uvedené v názvu (5,7 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,51 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,24 (kvadruplet, 2H), 1,31 (t, 3H).

D. 5-Chlor-2-thienyloxyoctová kyselina

K roztoku 0,39 g ethyl-5-chlor-2-thienyloxyacetátu (1,77 mmol) v 9 ml směsi 1:1:1 směsi methanol:tetrahydrofuran:voda se přidá 0,38 g hydroxidu lithného (9,0 mmol). Roztok se míchá 16 hodin, pak se zahustí na 1/3 objemu a výsledný roztok se okyselí na pH = 3 kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok se extrahuje dichlormethanem, organická vrstva se vysuší bezvodým síranem

hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Získá se 0,32 g sloučeniny uvedené v názvu (1,66 mmol) ve formě pevné bílé látky. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,50 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,66 (s, 2H).

Příklad 25

3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)akrylová kyselina

Ke směsi 0,60 g methylesteru 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)akrylové kyseliny (2,96 mmol) v 15 ml směsi 1:1:1 methanol:tetrahydrofuran:voda se při teplotě 0 °C přidá 0,62 g hydrátu hydroxidu lithného (14,7 mmol). Směs se při teplotě 0 °C míchá 1 hodinu a pak se zahustí ve vakuu. Zbytek se zředí ethylacetátem a promyje kyselinou chlorovodíkovou. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem a spojené organické fáze se dvakrát promyjí vodou, vysuší, filtrují a zahustí za získání 0,54 g sloučeniny uvedené v názvu (2,86 mmol) ve formě pevné bílé látky. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,65 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,10 (d, 1H).

Příklad 26

3-(4-Chlorthiofen-2-yl)-(E)akrylová kyselina

A. 4-Chlor-2-thiofenkarboxaldehyd

K roztoku 6,33 g 2-thiofenkarboxaldehydu (56,4 mmol) ve 100 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá během několika minut po částech 16,8 g chloridu hlinitého. V jiné nádobě se do 100 ml chloridu uhličitého zavádí 2 minuty 4,00 g chloru. Tato směs se pomalu při teplotě 0 °C přidá k roztoku připravenému prve. Výsledná směs se míchá 45 minut při teplotě 0 °C, pak se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Po

25.07.00

16 hodinách se reakční směs pomalu nalije při teplotě 0 °C do 6N kyseliny chlorovodíkové a pak se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Vrstvy se oddělí, vodná se extrahuje chloroformem a spojené organické vrstvy se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 10 % ethylacetátu v hexanu za získání 6,70 g sloučeniny uvedené v názvu (45,9 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,87 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (s, 1H).

B. Methylester 3-(4-chlorthiofen-2-yl)-(E)akrylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 1, část A, z 4-chlor-2-thiofenkarboxaldehydu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,69 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,82 (s, 3H).

C. 3-(4-Chlorthiofen-2-yl)-(E)akrylová kyselina

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 1, část B, z methylesteru 3-(4-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akrylové kyseliny. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,77 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,25 (d, 1H).

Příklad 27

(5-Chlorthiofen-2-yl)octová kyselina

A. Diethylester [2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-1-dimethylaminovinyl]-fosfonové kyseliny

K suspenzi 0,25 g hydridu sodného (6,25 mmol, 60% disperze v minerálním oleji) v 10 ml tetrahydrofuranu se pomalu přidá roztok 2,03 g tetraethyldimethylaminomethylendifosfonátu (6,14 mmol) připraveného postupem popsaným v Psaume, Montury, Cosmetic Comm. 1982, 12, 415) v 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se

míchá 1 hodinu a pak se přidá roztok 0,90 g 5-chlor-2-thiofenkarboxaldehydu (6,14 mmol) v 10 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se zahřívá 1 hodinu k varu a pak se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se roztřepe mezi ether a vodu, organická vrstva se promyje kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, pak se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 40 % ethylacetátu v hexanu až 50 % ethylacetátu v hexanu za získání 1,52 g sloučeniny uvedené v názvu (4,69 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,20 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,15 (m, 4H), 2,62 (s, 6H), 1,60 (t, 6H).

B. (5-Chlorthiofen-2-yl)octová kyselina

Směs 1,52 g diethylesteru [2-(5-chlorthiofen-2-yl)-1-dimethylaminovinyl]fosfonové kyseliny (4,69 mmol) a 30 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se 2 hodiny zahřívá k varu. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá voda a led a směs se roztřepe mezi ether a vodu. Organická vrstva se dvakrát promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí za získání 0,62 g sloučeniny uvedené v názvu (3,51 mmol) ve formě hnědé pevné látky. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,30 (šs, 1H), 7,79 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,81 (s, 2H).

Příklad 28

3-(5-Chlor-thiofen-2-yl)propionová kyselina

A. 3-(5-Chlor-thiofen-2-yl)propionaldehyd

Ke směsi 0,12 g $Pd(OAc)_2$ (0,53 mmol), 0,52 g hydrogenuhličitanu sodného (6,19 mmol) a 0,28 jodidu sodného (1,87 mmol) v 5 ml hexamethylenfosfortriamidu se přidá 1,00 g 5-brom-2-chlor-

25.07.00

thiofenu (5,06 mmol) a 1,03 ml allylalkoholu (15,2 mmol). Směs se 16 hodin zahřívá na teplotu 90 °C a míchá. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí etherem a promyje vodou. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu za eluce gradientem 10 % etheru v hexanu až 20 % etheru v hexanu za získání 0,18 g produktu (1,03 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,81 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,07 (t, 2H), 2,81 (t, 2H).

B. 3-(5-Chlorthiofen-2-yl)propionová kyselina

Roztok 117 g dusičnanu stříbrného (0,69 mmol) v 1 ml vody se při teplotě 0 °C přidá k 1,36 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a míchá se po dobu 5 minut. K hnědé suspenzi se přidá 60 mg 3-(5-chlorthiofen-2-yl)propionaldehydu (0,34 mmol) a výsledná směs se během 2 hodin vytemperuje na teplotu místnosti. Sraženina se oddělí filtrací a dvakrát promyje horkou vodou. Spojené vodné vrstvy se okyselí 6N kyselinou chlorovodíkovou a extrahují dvakrát ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí dvakrát vodou, pak vysuší síranem hořečnatým, filtrují a zahustí ve vakuu za získání 50 mg sloučeniny uvedené v názvu (0,26 mmol) ve formě béžové pevné látky. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,72 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,07 (t, 2H), 2,71 (t, 2H).

Příklad 29

3-Fluorfenoxyoctová kyselina

A. Ethylester 3-fluorfenoxyoctové kyseliny

K roztoku 1,2 g 3-fluorfenolu (11,8 mmol) ve 20 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 0,47 g hydridu sodného

25.07.00

(10,7 mmol). Směs se míchá 10 minut a pak se přikape 1,2 g ethylbromacetátu (10,7 mmol). Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se 16 hodin a pak se přidá vodný nasycený roztok chloridu amonného. Výsledná směs se zředí ethylacetátem a vodou a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí za získání 2 g produktu (10 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,22 (m, 1H), 6,65 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 4,27 (kvadruplet, 2H), 1,24 (t, 3H).

B. 3-Fluorfenoxyoctová kyselina

K roztoku 2 g ethyl-3-fluorfenoxyacetátu (10 mmol) ve 24 ml směsi 1:1:1 methanol:voda:tetrahydrofuran se přidá 2,25 g monohydrátu hydroxidu lithného (54 mmol). Roztok se míchá 16 hodin a pak se zahustí na 1/3 svého objemu. Zbývající roztok se okyselí na pH = 3 vodnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí za získání 1,65 g produktu (9,7 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,8 (šs, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,69 (m, 3H), 4,70 (s, 2H).

Příklad 30

2-Chlorpyrdin-3-ylaminooctová kyselina

K roztoku 1,0 g 3-amino-2-chlorpyridinu (7,8 mmol) ve 20 ml methanolu se přidá 0,86 ml 50% (hmotnostních) roztoku glyoxylové kyseliny ve vodě (7,8 mmol). Směs se míchá 10 minut a pak se přidá 1,54 g $NaCNBH_3$ (23 mmol). Reakční směs se míchá 16 hodin, pak se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve vodě. Roztok se okyselí na pH = 3 vodnou kyselinou

25.07.00

chlorovodíkovou a extrahuje se směsí ethylacetát/dichlormethan (2:1). Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Získá se 0,95 g výsledného produktu ve formě pevné bílé látky (5,1 mmol). ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,7 (šs, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,8 (šs, 1H), 3,95 (AB, 2H),4,70 (s, 2H).

Příklad 31

5-Chlorthiofen-2-ylsulfanyloctová kyselina

A. Ethylester thiofen-2-ylsulfanyloctové kyseliny

K roztoku 1,49 g thiofen-2-thiolu (116 mmol) ve 40 ml acetonitrilu se přidá 2,14 g ethylbromacetátu (167 mmol) a pak 3,54 g uhličitanu draselného (138 mmol). Roztok se míchá 16 hodin, pak se filtruje a zahustí za získání 2,4 g produktu ve formě oleje (118 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,37 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,15 (kvadruplet, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,20 (t, 3H). Hmotové spektrum (EI): m/z 202 (M+)

B. 5-Chlorthiofen-2-ylsulfanyloctová kyselina

K roztoku 0,52 g ethylesteru thiofen-2-yl-sulfanyloctové kyseliny (2,6 mmol) v 25 ml dichlormethanu se přidá 0,35 g N-chlorsukcinimidu (2,6 mmol). Roztok se míchá 10 minut a pak se přidá 1 kapka trifluoroctové kyseliny. Roztok se míchá 6 hodin, pak se zředí 25 ml dichlormethanu a výsledný roztok se promyje roztokem hydroxidu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Získá se výsledný produkt ve formě oleje, který obsahuje 45 % požadované látky. Olej se pak rozpustí v 60 ml směsi 1:1:1 tetrahydrofuran:methanol:voda a přidá se 1,26 g monohydrátu hydroxidu lithného (30 mmol). Roztok se míchá 16

25.07.00

hodin a pak se okyselí na pH = 3 kyselinou chlorovodíkovou. Roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vodná fáze se extrahuje směsí ethylacetátu a dichlormethanu (2:1). Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 20 % methanolu v etheru za získání 0,4 g produktu ve formě pevné bílé látky (1,9 mmol). MS (EI): m/z 208, 210 (M+), Cl izotopy.

Příklad 32

5´-Chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-karboxylová kyselina

A. 5´-Chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-karbaldehyd

K roztoku 1,06 g 5-chlor-[2,2´]bithiofenu (5,28 mmol) ve 12 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá 4,4 ml 1,6M roztoku n-BuLi v hexanu (6,99 mmol). Po 15 minutách se přidá 0,97 ml dimethylformamidu (14 mmol) a výsledný roztok se vytemperuje na 0 °C. Po 15 minutách se roztok zředí ethylacetátem a rozloží nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organický roztok se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu za eluce gradientem 10 % etheru v hexanu až 20 % etheru v hexanu za získání 0,89 g sloučeniny uvedené v názvu (3,89 mmol) ve formě bílé pevné látky. ^{1}H NMR(deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,87 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,91 (d, 1H).

B. 5´-Chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-karboxylová kyselina

Sloučenina uvedené v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 28, část B, za použití 5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-karbaldehydu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,69 (d,

25.07.00

1H), 7,09 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,89 (d, 1H); EI hmotnostní spektrum, $[M]^+$ =243,245 (Cl izotopy).

Příklad 33

7-Chlor-isochinolin-3-karboxylová kyselina

A. 7-Chlorisochinolin-3-karbaldehyd

Do 20 ml 80% kyseliny sírové se přidá 0,69 g 7-chlor-3,3-dibrommethylisochinolinu (2,06 mmol) a zahřívá se 16 hodin na teplotu 150 °C. Roztok se pak ochladí na teplotu místnosti a zředí 40 ml vody. pH výsledného roztoku se upraví hydroxidem sodným na hodnotu 11. Vodný roztok se extrahuje dichlormethanem. Organicky roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustí za získání 0,25 g produktu (1,3 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 10,0 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 (d, 1H). hmotnostní spektrum (EI): m/z 191, 193 (M+), Cl izotopy.

B. 7-Chlorisochinolin-3-karboxylová kyselina

Ke 4,5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se při teplotě 0 °C přidá roztok 0,31 g dusičnanu stříbrného (1,8 mmol) ve 3 ml vody a pak roztok 0,25 g 7-chlorisochinolin-3-karbaldehydu (1,3 mmol) ve 3 ml ethanolu. Roztok se míchá 10 minut při teplotě 0 °C a pak 3 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se kyselí na pH = 3 1N kyselinou chlorovodíkovou extrahuje chloroformem. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí za získání 0,2 g produktu ve formě pevné bílé látky (0,96 mmol). ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,15 (kvadruplet, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,20 (t, 3H). Hmotnostní spektrum (EI): m/z 209, 210 (M+), Cl izotopy.

Příklad 34

2-Acetylamino-3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylová kyselina

A. 4-(5-Chlorthiofen-2-ylmethylen)-2-methyl-4H-oxazol-5-on

Směs obsahující 1,00 g 5-chlorthiofen-2-karboxaldehydu (6,82 mmol), 0,96 g N-acetylglycinu (8,18 mmol) a 0,67 g octanu sodného (8,18 mmol) v 5 ml acetanhydridu se 16 hodin zahřívá k varu. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 100 ml 0,5M roztoku hydroxidu sodného a 100 ml dichlormethanu. Vrstvy se oddělí a organická se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným, filtruje a zahustí za získání 5 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvého oleje, který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 2,39 (s, 3H), 6,94 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,26 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ppm.

B. 2-Acetylamino-3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylová kyselina

K roztoku obsahujícímu 1,5 g 4-(5-chlorthiofen-2-ylmethylen)-2-methyl-4H-oxazol-5-onu (6,81 mmol) v 18 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá 12,0 ml 1,0M roztoku hydroxidu sodného. Po 3 hodinách se reakční směs zředí 100 ml vody a 100 ml dichlormethanu a vrstvy se oddělí. Bázická vodná vrstva se promyje dichlormethanem a pak okyselí 20 ml 1,0M kyseliny chlorovodíkové za získání surové pevné látky, která se oddělí na Büchnerově nálevce. Vysušení ve vakuu poskytne 1,2 g (75 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světlehnědé pevné látky, která se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxid-d_6) δ 2,00 (s, 3H), 7,14 (d, J = 4,01 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 4,01 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 9,28

25.07.00

(s, 1H), 12,73 (šs, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (EI): m/z 245 (M+).

Příklad 35

2-Acetylamino-3-(5-chlorthiofen-2-yl)propionová kyselina

K roztoku obsahujícímu 1,00 g 2-acetylamino-3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylové kyseliny (4,08 mmol) a 1,70 g uhličitanu draselného (12,1 mmol) ve 20 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti přidá 0,87 g methyljodidu (6,12 mmol). Po 2 hodinách se reakční směs zředí 100 ml vody a 100 ml ethylacetátu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 50 ml ethylacetátu a spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným, filtrují a zahustí za získání 0,92 g (83 %) methylesteru, který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 2,19 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,86 (d, J = 4,02 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,05 (d, J = 4,02 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H) ppm.

Malá nádoba Parr® se naplní směsí 0,85 g surového esteru (3,13 mmol) a 0,10 g $(Ph_3P)_3RhCl$ (0,10 mmol) v 50 ml methanolu. Nádoba se naplní vodíkem za tlaku 350 kPa a 7 hodin se míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se pak filtruje a zahustí za získání požadované sloučeniny, která se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. Hmotnostní spektrum (EI): m/z 261 (M+).

Výše připravený nasycený ester se rozpustí v 15 ml směsi 1:1:1 voda/tetrahydrofuran/methanol. Pak se přidá 0,14 g monohydrátu hydroxidu lithného (3,23 mmol) a heterogenní směs se míchá 16 hodin a pak se zředí 100 ml vody a 100 ml ethylacetátu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 50 ml ethylacetátu a spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu

25.07.00

sodného, vysuší síranem sodným, filtrují a zahustí za získání 0,62 g (81 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvého oleje. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 2,02 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 6,45 (šd, J = 6,45 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,68 Hz, 1H), 6,71(d, J = 3,68 Hz, 1H), 9,79 (šs, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (El): m/z 247 (M+).

Příklad 36

3-(6-Aminopyridin-3-yl)akrylová kyselina

A. N-(5-Brompyridin-2-yl)acetamid

Ke směsi 5,0 g 2-amino-5-brompyridinu (29 mmol) a 7,1 ml octové kyseliny (75 mmol) se přidá 17,7 ml triethylaminu (75 mmol). Roztok se 48 hodin zahřívá k varu. Pak se zahustí a zbytek se rozpustí ve vodě a pH se upraví na hodnotu 10 pomocí 1N hydroxidu sodného. pevná látka se oddělí filtrací a překrystaluje z vroucí vody za získání 2,6 g sloučeniny uvedené v názvu (12,0 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 10,62 (1H, šs), 8,41 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

B. 3-(6-Acetylaminopyridin-3-yl)akrylová kyselina

Ke směsi 1,26 g N-(5-brompyridin-2-yl)acetamidu (5,86 mmol) a tri-n-butylamin v 10 ml xylenu se přidá 1,4 mg $Pd(OAc)_2$ (0,006 mmol) a 15,4 mg trifenylfosfinu (0,06 mmol). Pak se během 5 minut přikape 0,48 ml akrylové kyseliny (7,03 mmol). Směs se 5 hodin zahřívá k varu a pak se ochladí na teplotě místnosti. Směs se zředí vodou a pH se upraví na hodnotu 4 pomocí 1N kyseliny chlorovodíkové. Roztok se extrahuje směsí ethylacetát/dichlormethan (2:1). Výsledná suspenze se filtruje za získání 0,80 g sloučeniny uvedené v názvu (3,88 mmol) ve

formě pevné bílé látky. Hmotnostní spektrum (iontový sprej) 207, (M+H).

C. 3-(6-Aminopyridin-3-yl)akrylová kyselina

K 0,80 g 3-(6-acetylaminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny (3,88 mmol) v 10 ml ethanolu se přidá 20 ml 1N hydroxidu sodného. Roztok se zahřívá k varu a po 16 hodinách se zahustí na 1/3 svého objemu. Roztok se zředí vodou a pH se upraví na hodnotu 2 pomocí 6N kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zahustí do sucha a zbytek rozpustí v methanolu. Roztok se filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky (HPLC) čistí na reverzní fázi s gradientem 5 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % TFA) až 30 % acetonitrilu ve vodě (0,1 TFA) za získání 0,54 g produktu ve formě pevné bílé látky (1,93 mmol). ^{1}H NMR (300 MHz, deutero-methanol) δ 8,34 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,47 (d, 1H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) 165, (M+H).

Příklad 37

4-Chlorbenzylisokyanát

K roztoku 0,54 g trifosgenu (1,85 mmol) v 10 ml suchého dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá po kapkách 0,61 ml 4-chlorbenzylaminu (5,00 mmol) a vznikne bílá sraženina. Okamžitě se přidá 1,39 ml triethylaminu (10,0 mmol) v 5 ml dichlormethanu a výsledná směs se míchá 5 minut při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Směs se zahustí ve vakuu a převrství ethylacetátem. Bílá sraženina (hydrochlorid triethylaminu) se odstraní filtrací a filtrát se zahustí. Získá se 6,20 g sloučeniny uvedené v názvu (30,6 mmol) ve formě surové žluté látky. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez

25.07.00

dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform 300 MHz) δ 67,35 (d,2H), 7,25 (d,2H), 4,50(s, 2H).

Příklad 38

5-Chlor-thiofen-2-karbonylazid

K roztoku 5,00 g 5-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny (30,7 mmol) ve 130 ml acetonu se přidá 4,29 ml triethylaminu (30,7 mmol). Směs se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 3,23 ml ethylchlorformátu (33,8 mmol). Směs se míchá při teplotě 0 °C 1 hodinu a pak se přidá 3,40 g azidu sodného (52,3 mmol). Směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0 °C, pak se nalije do 300 ml ledové vody a vodná vrstva se dvakrát extrahuje dichlormethanu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, filtrují a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu za eluce směsí 10 % ethylacetátu v hexanu za získání 3,00 g sloučeniny uvedené v názvu (16,0 mmol) ve formě pevné bílé látky. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,67 (d, 1H), 6,99 (d, 1H).

Příklad 39

4-Nitro-2,3,5,6-tetrachlorpyridin

80 g pentachlorpyridinu (320 mmol) se smíchá se 104 ml benzylaminu (96 mmol), rozpustí v 1 l dioxanu a zahřívá 16 hodin k varu. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a vysrážená bílá pevná látka se odstraní filtrací. Filtrát se zahustí a hnědý zbytek se třikrát převrství 250 ml směsi 4 % ethylacetátu v hexanu za získání 40 g 4-benzylamino-2,3,5,6-tetrachlorpyridinu ve formě šedobílé pevné látky (124 mmol). Tato látka se rozpustí ve 400 ml chloroformu, ochladí v lázni vody a ledu a přidá se 500 ml trifluoroctové kyseliny a 100 ml 30% peroxidu vodíku. Reakční směs se vytemperuje přes noc na teplotu

25.07.00

místnosti a přidá se dalších 500 ml trifluoroctové kyseliny a 100 ml 30% peroxidu vodíku. Směs se míchá 24 hodin a pak se přidá i l vody. Spodní organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje chloroformem. Spojené organické vrstvy se zahustí a pevný zbytek se rozpustí ve 30 ml směsi ethylacetát/hexan. Suspendovaná oranžová látka se odstraní a filtrát se nanese na kolonu silikagelu a tlakově se vymývá hexanem za získání 15,6 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky (60 mmol). EI hmotnostní spektrum m/z 260, 262, 264 [M+].

Příklad 40

4-(t-Butyloxykarbonyl)piperazin-2-on

Ve 100 ml methanolu se rozpustí 2,2 g 4-(benzyloxykarbonyl)-piperazin-2-onu (9,4 mmol) a 2,5 g Boc-anhydridu (11,3 mmol) a přidá se 5% palladium na uhlí a směs se míchá 16 hodin v atmosféře 21 kPa (30 PSI) vodíku. Obsah reakční nádoby se filtruje přes křemelinu a filtrát se zahustí za získání 1,9 g 4-(t-butyloxykarbonyl)-2-oxopiperazinu (9,4 mmol), který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. EI hmotnostní spektrum m/z 200, M^+; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,17 (šs, 1H), 4,20(s, 2H), 3,55 (t,2H), 3,38(m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Příklad 41

Benzylester 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

A. Dimethylacetal N-Cbz-O-methylserinaminoacetaldehydu

K roztoku 10,8 g N-Cbz-O-methylserinu (41,8mmol) v 500 ml dichlormethanu se přidá 12,7 g triethylaminu (125 mmol). Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 13,5 g TBTU (42 mmol) a 4,83 g dimethylacetalu aminoacetaldehydu (46 mmol). Roztok se

25.07.00

míchá 16 hodin, pak se zředí 500 ml etheru, promyje vodou, 1N roztokem hydrogensíranu draselného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Získá se 13,7 g sloučeniny uvedené v názvu (41,8 mmol) ve formě bílé pěny. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,40 (m, 5H), 6,55 (šs, 1H), 5,66 (šs, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,40 (m, 9H).

B. N-Cbz-2-oxo-3-(S)methoxymethyl-(4,5-dihydro)piperazin

K roztoku 13,7 g dimethylacetalu N-Cbz-O-methylserinaminoacetaldehydu (41,8 mmol) v 300 ml toluenu se přidá 0,80 g hydrátu p-toluensulfonové kyseliny (4,2 mmol). Roztok se 5 hodin zahřívá na teplotu 60 °C, pak se zředí etherem a výsledná organická fáze se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 10 % ethylacetátu v dichlormethanu. Získá se 10,7 g sloučeniny uvedené v názvu (38 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform,300 MHz) δ 7,36 (m, 5H), 6,45 a 6,30 (d, 1H rotační izomery), 5,61 a 5,50(d, 1H rotační izomery), 5,20 (s, 2H), 4,92 a 4,83 (šs, 1H rotační izomery), 3,63 (m, 3H), 3,32 a 3,20 (s, 1H rotační izomery).

C. Benzylester 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 10,7 g N-Cbz-2-oxo-3-(S)methoxymethyl-(4,5-dihydro)-piperidinu (38 mmol) v 50 ml methanolu se přidá 1 gram 10% platiny na uhlí (hmotnostní podíl). Atmosféra nad roztokem se nahradí vodíkem a po 24 hodinách se roztok filtruje a filtrační koláč se promyje methanolem. Spojené organické roztoky se zahustí ve vakuu a zbytek se chromatograficky čistí na silika-

25.07.00

gelu za eluce gradientem 2 % methanolu v dichlormethanu. Získá se 6,0 g sloučeniny uvedené v názvu (22 mmol) ve formě bílé pevné látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform,300 MHz) δ 7,35(m, 5H),6,42(šs, 1H), 5,20 (AB, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,18 (m,1H), 3,95 (m, 1H),3,50 (m, 4H), 3,27 (s,3H).

Příklad 42

Benzylester 2-butyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-norleucinu místo Cbz-O-methyl-serinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform), 300 MHz) δ 7,31 (m, 5H), 5,13 (AB, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,29 (m, 4H), 0,89 (m, 3H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 291, (M+H).

Příklad 43

Benzylester 2-ethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-2-aminomáselné kyseliny místo Cbz-O-methylserinu. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,37 (m, 5H), 6,55 (šs, 1H), 5,10 (AB, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 0,96 (m, 3H).

Příklad 44

Benzylester 2-propyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-norvalinu místo Cbz-O-methyl-serinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,32 (m,5H), 7,00 (šs,1H), 5,12 (AB,2H), 4,58(m,1H), 4,21 (m,1H), 3,40(m,1H),

25.07.00

3,19 (m,2H), 1,88 (m, 1H), 1,73 (m,1H), 1,37 (m,2H), 0,91 (m,3H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 277, (M+H).

Příklad 45

Methylester 2-ethoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-O-ethylserinu místo Cbz-O-methyl-serinu. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,32 (m, 5H), 6,96 (šs, 1H), 5,17 (AB, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,44 (m, 3H), 3,27 (s, 1H), 1,06 (m, 3H), hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 293, (M+H).

Příklad 46

Benzylester 2-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-alaninu místo Cbz-O-methylserinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,34 (m, 5H), 7,02 (šs, 1H), 5,17 (AB, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,41 (d, 3H). Hmotnostní spektrum (EI) m/z 248, (M+).

Příklad 47

Benzylester 2-benzyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-fenylalaninu místo Cbz-O-methylserinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform,300 MHz) δ 7,22 (m, 10H), 7,00 (šs,1H), 5,10 (AB,2H), 4,10 (m,1H), 3,27 (m,2H), 3,10 (m,2H), 2,55 (m,2H). Hmotnostní spektrum(EI) m/z 324,(M+).

25.07.00

Příklad 48

Benzylester 2-(1-methoxyethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-O-methylthreoninu místo Cbz-O-methylserinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,52 (šs, 1H), 7,22 (m, 5H), 5,12 (AB, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,10 (d, 3H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 293, (M+H).

Příklad 49

Benzylester 2,2-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-2-aminoisobutanové kyseliny místo Cbz-O-methylserinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,36 (m, 5H),6,52 (šs, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,64 (s, 3H). Hmotnostní spektrum (EI) m/z 262, (M+).

Příklad 50

Benzylester 2-isopropyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-valinu místo Cbz-O-methylserinu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,36(m,5H), 5,88(šs,1H), 5,10(s,2H), 4,35(m,1H), 3,44(m, 1H), 3,27(m,2H), 2,31(m, IH), 1,00(d,3H), 0,94(d,2H).

Příklad 51

Benzylester 2-isobutyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

25.07.00

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-leucinu místo Cbz-O-methylserinu. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,35(m,5H), 6,50(m,1H), 5,15(s,H), 4,18(m,1H), 3,42(m, 2H), 3,21 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 0,90 (m, 6H).

Příklad 52

Benzylester 2-(2-methoxyethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití Cbz-O-methylhomoserinu místo Cbz-O-methylserinu. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,32 (m, 5H), 6,85 (šs, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 2,12 (m, 4H).

Příklad 53

Benzylester 2-methoxymethyl-5-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 41 za použití dimethylacetalu 2-aminopropionaldehydu místo dimethylacetalu aminoacetaldehydu. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,42(m,5H), 6,96 (šs, 1H), 5,12 (AB, 2H), 4,52' (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 0,95 (m, 3 H).

Příklad 54

Benzylester 3-(R)-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

A. 2-t-Butoxykarbonylamino-3-(t-butyldimethylsilanyloxy)propionová kyselina

25.07.00

K roztoku 20,0 g BOC-serinu (0,098 mol) a 15,3 g imidazolu (0,224 mol) v 360 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti po kapkách přidá stříkačkou roztok 32,3 g t-butyldimethylchlorsilanu (0,214 mol) v 50 ml tetrahydrofuranu. Výsledná suspenze se míchá 2,5 hodiny, rozpouštědlo se pak odstraní ve vakuu a surový produkt se rozpustí ve 180 ml methanolu a pomalu se při teplotě místnosti přidá 58 ml 5N roztoku hydroxidu sodného. Směs se 3 hodiny míchá a pak se přidá 180 ml vody. Vodná vrstva se dvakrát promyje 180 ml etheru a pak okyselí na pH 4-5 pomocí 2N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se diethyletherem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha. Získá se 12,67 g surového produktu (0,040 mol), který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 5,35 (šs, 1H), 4,30 (šs, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). EI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$=320.

B. t-Butylester [2-(t-butyldimethylsilanyloxy)]-(methoxymethylkarbamoyl)ethyl]-karbamové kyseliny

K roztoku 12,37 g 2-t-butoxykarbonylamino-3-(t-butyldimethylsilanyloxy)propionové kyseliny (38,7 mmol), 8,1 ml diisopropylethylaminu (46,4 mmol) a 4,53 g hydrochloridu N,O-dimethylhydroxylaminu (46,4 mmol) ve 260 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 2,60 g N,N-dimethylaminopyridinu (21,3 mmol) a 18,15 g činidla BOP (41,0 mmol). Výsledná suspenze se míchá přes noc a pak zahustí do sucha, zbytek se zředí ethylacetátem a promyje nasyceným roztokem chloridu amonného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu za získání

25.07.00

surového produktu, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 10-30 % ethylacetátu v hexanu za získání 11,86 g sloučeniny uvedené v názvu (30,37 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 5,35(šs,1H), 4,71 (šs,1H), 3,78-3,85 (m,2H), 3,71(s,3H), 3,20(s,3H), 1,42 (s,9H), 0,90(s, 9H), 0,05 (s, 6H).

C. t-Butylester [1-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2-oxo-ethyl]-karbamové kyseliny

K 35,5 ml 1,0M roztoku lithiumaluminiumhydridu v etheru se při teplotě -5 °C přidá po kapkách roztok 11,86 g t-butylesteru [2-(t-butyldimethylsilanyloxy)-1-(methoxymethylkarbamoyl)-ethyl]-karbamové kyseliny (30,37 mmol) ve 100 ml etheru. Výsledná směs se míchá 2,5 hodiny a pak se pomalu přidá vodný roztok hydrogensíranu draselného. Reakční směs se míchá 30 minut a pak promyje nasyceným roztokem chloridu amonného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu za získání surového produktu, který se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu za eluce směsí 30 % ethylacetátu v hexanu za získání 6,04 g sloučeniny uvedené v názvu (19,9 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,65 (s, 1H), 5,30 (šs, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,65 (4,90 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) $[M+H]^+$=304.

D. Methylester [2-t-butoxykarbonylamino-3-(t-butyldimethyl-silanyloxy)propylamino]-octové kyseliny

K roztoku 6,04 g t-butylesteru [1-(t-butyldimethylsilanyloxy-methyl)-2-oxo-ethyl]karbamové kyseliny (19,9 mmol) a 2,75 g hydrochloridu methylesteru glycinu (32,9 mmol) v 500 ml

25.07.00

methanolu se přidá 2,63 g natriumkyanoborhydridu (41,9 mmol). Směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti a pak se zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1-5 % methanolu v dichlormethanu za získání 3,06 g sloučeniny uvedené v názvu (8,12 mmol) ve formě bezbarvého oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 5,00 (šs,1H), 3,75(s,3H), 3,60-3,70 (m,4H), 3,40(d,1H), 2,80(dd,1H), 2,68 (dd, 1H), 1,40(s, 9H); 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) $[M+H]^+$=377.

E. Methylester (benzyloxykarbonyl-[2-t-butoxykarbonylamino-3-(t-butyldimethylsilanyloxy)propyl]-amino)octové kyseliny

K roztoku 1,09 g N,N-dimethylaminopyridinu (8,93 mmol) a 3,06 g methylesteru (2-t-butoxykarbonylamino-3-(t-butyldimethylsilanyloxy)propylamino]-octové kyseliny (8,12 mmol) v dichlormethanu se při teplotě místnosti přikape 1,4 ml benzylchloroformiátu (9,81 mmol). Výsledná směs se míchá přes noc a pak zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1 % methanolu v dichlormethanu za získání 3,52 g sloučeniny uvedené v názvu (6,89 mmol) ve formě bezbarvého oleje. Hmotnostní spektrum (iontový sprej) $[M+H]^+$=511.

F. Benzylester 3-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

Ve 40 ml směsi 50 % trifluoroctové kyseliny v dichlormethanu se při teplotě místnosti 40 minut míchá 3,52 g methylesteru (benzyloxykarbonyl-[2-t-butoxykarbonylamino-3-(t-butyldimethylsilanyioxy)propyl]-amino)octové kyseliny (6,89 mmol). Reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1 % methanolu v dichlormethanu za získání 1,1 g sloučeniny uvedené v názvu (2,9 mmol) ve formě

25.07.00

bezbarvého oleje. Hmotnostní spektrum (iontový sprej) $[M+H]^+$=379.

Příklad 55

1-Benzylester-3-methylester 5-oxopiperazin-1,3(R nebo S)dikarboxylové kyseliny

K roztoku 0,50 g methyl-6-oxopiperazin-2-karboxylátu (3,2 mmol; Aebischer, B., Helv. Chim. Acta 1989, 72, 1043-1051) v dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá 0,43 g N,N-dimethylaminopyridinu (3,5 mmol) a 0,55 g benzylchlorformátu (3,8 mmol). Po 1 hodině se reakční směs nalije do ethylacetátu a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha za získání 0,90 g (3,1 mmol) pevné látky, která se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,40 (šs, 5 H), 6,32 (šs, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00-4,30 (m, 3H), 4,23 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (EI) m/z 292 (M+).

Příklad 56

1-Allylester-3-methylester (S)-5-oxopiperazin-1,3-dikarboxylové kyseliny

K roztoku obsahujícímu 1,31 g methyl-(S)-6-oxopiperazin-2-karboxylátu (8,35 mmol; připravený podle Aebischera) v 30 ml bezvodého dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá 1,26 g triethylamin (12,5 mmol) a pak 1,20 g allylchlorformátu (10,0 mmol). Po 1 hodině se reakční směs nalije do 200 ml směsi 1:1 dichlormethanu a vody a okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za

25.07.00

eluce dichlormethanem až směsí 1 % methanolu v dichlormethanu za získání 1,22 g (60 %) sloučeniny příkladu 35. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 6,43 (šs, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,26 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,05-4,26 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 2H); hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 243 (M+H).

Příklad 57

Benzylester (2S,6R)-4-(2,6-dimethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

a

Příklad 58

Benzylester (2S,6S)-2,6-dimethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

A. t-Butylester (2RS,1S)-[1-(2-hydroxypropylkarbamyl)ethyl]-karbamové kyseliny

Ve 150 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 10,0 g N-(t-butoxykarbonyl)L-alaninu (52,8 mmol). Pak se přidá 11,0 ml triethylaminu (79,2 mmol) a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Pak se pomalu přidá 52,8 ml 1M roztoku isopropylchlorformátu v toluenu (51,8 mmol) a pak 6,1 ml (2RS)-1-amino-2-propanolu (79,2 mmol). Směs se míchá přes noc a pak se promyje hydroxidem sodným a kyselinou chlorovodíkovou. Zahuštění organické fáze poskytne 9,92 g t-butylesteru (2RS,1S)-[1-(2-hydroxypropylkarbamyl)-ethyl]-karbamové kyseliny (výtěžek 76 %) ve formě čirého oleje.

B. t-Butylester (1S)-[1-(2-oxopropylkarbamoyl)ethyl]-karbamové kyseliny

K roztoku 4,41 ml oxalylchloridu (50,4 mmol) ve 126 ml dichlormethanu se při teplotě -78 °C přidá 7,16 ml dime-

25.07.00

thylsulfoxidu (100,8 mmol). Směs se míchá 15 minut a pak se po kapkách přidá roztok 9,92 g t-butylesteru (2RS,1S)-[1-(2-hydroxypropylkarbamyl)ethyl]-karbamové kyseliny (40,32 mmol) ve 100 ml dichlormethanu. Směs se míchá 15 minut při teplotě -78 °C a pak se rozloží přidáním 28 ml triethylaminu (381 mmol) a vytemperuje na teplotu místnosti. Těkavé podíly se odstraní a zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu ve směsi 60 % ethylacetátu v hexanu. Získá se 5,93 g t-butylesteru (1S)-[1-(2-oxopropylkarbamoyl)ethyl]-karbamové kyseliny (60 %) ve formě pevné bílé látky. Hmotnostní spektrum $C_{11}H_{20}N_2O_4$ m/z: 245.

C. (3S, 5RS)-3,5-Dimethylpiperazin-2-on

Ve 100 ml roztoku 30 % trifluoroctové kyseliny v dichlormethanu se 3 hodiny míchá 5,93 g t-butylesteru (1S)-[1-(2-oxopropylkarbamoyl)ethyl]-karbamové kyseliny (24,3 mmol). Rozpouštědla se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v 50 ml methanolu a převede se do par nádoby. Pak se přidá 1,0 g 10% palladia na uhlí a směs se tlakově hydrogenuje 24 hodin. Pak se katalyzátor odstraní filtrací a methanol se odstraní ve vakuu za získání (3S,5RS)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu, který se přímo bez dalšího čištění ochrání benzylkarbamátem.

D. Benzylester (2S,6RS)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 24,3 mmol (3S,5RS)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (24,3 mmol) ve 100 ml dichlormethanu se přidá 8,45 ml triethylamin (60,75 mmol) a 12,1 g N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcinimidu (48,6 mmol). Směs se míchá přes noc a pak se dichlormethan odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 50 % ethylacetátu v hexanu. Získá se 3,3 g benzylesteru (2S,6RS)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (výtěžek 52 % ve třech krocích) ve formě bílého

25.07.00

prášku. Hmotnostní spektrum $C_{14}H_{18}N_2O_3$ hmotnostní spektrum m/z: 263.

E. Benzylester (2S,6R)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny a benzylester (2S,6S)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Oba enantiomery lze chromatograficky rozdělit separací benzylesteru (2S,6RS)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny, kterou lze také přímo použít v kombinaci nebo separaci jejich derivátů uvedených níže.

Příklad 59

Benzylester (2S,6R)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

A. (2S, 2S)N-(2,4-dimethoxybenzyl)N-(2-hydroxypropyl)-2-(2,2,2-trifluoracetylamino)propionamid

K suspenzi 15,3 g (2S)-2-(2,2,2-trifluoracetylamino)propionové kyseliny (53,4 mmol) ve 120 ml dichlormethanu se přidá 5,6 ml triethylaminu (40,0 mmol). Heterogenní směs se ochladí na teplotu 0 °C a pomalu se přidá 27 ml isopropylchlorformátu (27,0 mmol). Směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti a pak se přidá roztok 6,0 g (2S)-1-(2,4-dimethoxybenzylamino)propan-2-olu (26,7 mmol) získaného reduktivní aminací odpovídajícího aldehydu a aminoalkoholu ve 3 ml dichlormethanu. Výsledná směs se míchá přes noc, pak se přidá 500 ml ethylacetátu a organický roztok se promyje 50 ml kyseliny chlorovodíkové a 50 ml hydroxidu sodného. Ethylacetátová vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 25 % ethylacetátu v hexanu za získání 6,29 g (2S, 2S)N-(2,4-dimethoxybenzyl)N-(2-hydroxypropyl)-2-(2,2,2-trifluoracetylamino)propionamidu

25.07.00

(výtěžek 60 %) ve formě čirého oleje. Hmotnostní spektrum $C_{17}H_{23}F_3N_2O_5$ m/z: 393.

B. (3S,5R)-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3,5-dimethyl-4-trifluoracetylpiperazin-2-on

V 25 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 3,64 g (2S, 2S)N-(2,4-dimethoxybenzyl)N-(2-hydroxypropyl)-2-(2,2,2-trifluoracetylamino)propionamidu (9,29 mmol). Pak se přidá 3,65 g trifenylfosfátu (14,0 mmol) a výsledná směs se ochladí na teplotu 0 °C. pak se pomalu přidá 2,2 ml diethylazodikarboxylátu (14 mmol) a výsledná směs se míchá přes noc, pak se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 25 % ethylacetátu v hexanu. Získá se 1,5 g požadovaného (3S,5R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,5-dimethyl-4-trifluoracetylpiperazin-2-onu (výtěžek 43 %) ve formě oleje.

C. (3S,5R)-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on

575 mg (3S,5R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,5-dimethyl-4-trifluoracetylpiperazin-2-onu (1,54 mmol) se rozpustí ve 30 ml methanolu a 3 ml vody. pak se přidá 883 mg uhličitanu draselného (6,4 mmol) a reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá k varu a pak se zahustí. Vodná vrstva se potom třikrát extrahuje 50 ml ethylacetátu. Odpařením extraktu se získá 387 mg surového aminu (výtěžek 91 %) ve formě čirého oleje. $C_{15}H_{22}N_2O_3$ hmotnostní spektrum m/z: 279.

D. Benzylester (2S,6R)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 387 mg výše uvedeného surového aminu (1,4 mmol) v 15 ml dichlormethanu se přidá 0,4 ml triethylaminu (2,8 mmol) a 1,04 g N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcinimidu (4,2 mmol). Reakční směs se míchá přes noc, pak se zahustí a zbytek se chroma-

25.07.00

tograficky čistí na silikagelu ve směsi 30 % ethylacetátu v hexanu za získání 450 mg benzylesteru (2S, 6R)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (výtěžek 78 %) ve formě čirého oleje.

E. Benzylester (2S, 6R)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

1,13 g benzylesteru (2S,6R)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (2,74 mmol) se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu. Pak se přidá roztok 2,2 g persulfátu draselného (8,23 mmol) a 2,3 g fosforečnanu sodného (16,5 mmol) ve 12 ml vody. Výsledná směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu 95-100 °C a po ochlazení na teplotu místnosti se extrahuje 200 ml ethylacetátu. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje, zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 60 % ethylacetátu v hexanu za získání 480 mg benzylesteru (2S, 6R)-2,6-dimethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny (výtěžek 67 %) ve formě žlutého oleje.

Příklad 60

Benzylester (2S,6RS)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

V 10 ml tetrahydrofuranu a 1 ml dimethylformamidu se rozpustí 380 mg benzylesteru (2S,6RS)-2,6-dimethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny (1,45 mmol). Pak se při teplotě 0 °C přidá 72 mg 60% hydridu sodného (3,14 mmol) a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se přidá 257 mg 7-brommethyl-4-chlorchinolinu (1,0 mmol). Reakční směs se míchá 4 hodiny, pak se přidá ethylacetát a směs se rozloží 3 ml vody. Vrstvy se oddělí a vodná se dvakrát extrahuje 30 ml ethylace-

25.07.00

tátu a pak vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 60 % ethylacetátu v hexanu za získání 417 mg benzylesteru (2S, 6RS)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (výtěžek 95 %). $C_{22}H_{20}ClN_3O_3$ hmotnostní spektrum m/z: 438,440.

Příklad 61

(3S,5RS)-1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on

a

Příklad 62

(3S,5R)-1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethyl-piperazin-2-on

a

Příklad 63

(3S,5S)-1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethyl-piperazin-2-on

V 7 ml acetonitrilu se rozpustí 417 mg benzylesteru (2S, 6RS)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (1,0 mmol) a přidá se 0,43 ml jodtrimethylsilanu (3,0 mmol). Výsledná směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak rozloží 1 ml methanolu. Pak se zahustí a zbytek se rozpustí ve 3 ml 2N chlorovodíkové kyseliny a extrahuje se dvakrát 30 ml etheru. Vodná vrstva se odpaří do sucha a zbytek se překrystaluje z isopropanolu a etheru za získání 290 mg 1:4 směsi (3S, 5RS)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu ve formě žluté pevné

25.07.00

látky. Oba epimery se chromatograficky oddělí tlakově na silikagelu ve směsi 1 % triethylaminu a 3 % methanolu v dichlormethanu. $C_{16}H_{18}ClN_3O$ hmotnostní spektrum m/z: 304, 306.

Minoritní izomer je (3S, 5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on, zatímco majoritní izomer (3S, 5S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on.

Alternativně lze (3S, 5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on a (3S, 5S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on připravit postupem uvedeným níže z čistého benzylesteru (2S, 6S)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny a benzylesteru (2S, 6RS)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny.

Alternativní syntéza (3S, SR)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu

A. Benzylester (2S,6R)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

1750 mg benzylesteru (2S, 6R)-2,6-dimethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny (2,86 mmol) se rozpustí v 20 ml tetrahydrofuranu a 2 ml dimethylformamidu. Pak se při teplotě 0 °C přidá 142,6 mg 60% hydridu sodného (6,20 mmol) a reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a přičemž se přidá 952 mg 7-brommethyl-4-chlorchinolinu (3,72 mmol). Pak se ke směsi přidá 200 ml ethylacetátu a reakční směs se rozloží 3 ml vody. Vrstvy se oddělí a vodná se dvakrát extrahuje 30 ml ethylacetátu. Organické fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 60 % ethylacetátu v hexanu za získání

25.07.00

benzylesteru (2S,6R)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (1,04 g, 83 %).

B. (3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on

K 1,04 g benzylesteru (2S,6R)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (2,38 mmol) se přidá 10 ml 33% roztoku bromovodíku octové kyselině a jednu hodinu se míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethylacetátem a intenzívně míchá (podpora vysrážení produktu z roztoku). Ethylacetát se dekantuje a sraženina se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 1 % triethylaminu a 3 % methanolu v dichlormethanu za získání 582 mg (výtěžek 81 %) (3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu ve formě pevné bílé látky.

Příklad 64

(3S,5S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on a

Příklad 65

(3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on

69 mg výše připraveného surového (3S,5RS)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (0,20 mmol) se rozpustí v 1 ml dimethylformamidu. Pak se přidá 76 mg uhličitanu draselného (0,60 mmol) a pak 56 mg 2-(3-brompropenyl)-5-chlorthiofenu (0,24 mmol). Reakční směs se míchá přes noc, uhličitan draselný se odstraní filtrací a zbytek se dále čistí. Preparativní tenkovrstvou chromatografií ve směsi 80 % ethylacetátu v hexanu se oddělí oba epimery za získání 25 mg

25.07.00

majoritního epimeru (3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (výtěžek 26 %) a 7 mg minoritního epimeru (3S, 5S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(S-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (výtěžek 7,5 %).

Příklad 66

4-(2-Oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin

A. Benzylester 4-(4-kyanobenzyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 3,0 g benzylesteru 3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (12,8 mmol) a 2,76 g 4-brommethyltolylnitrilu (14,1 mmol) ve 135 ml tetrahydrofuranu a 15 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 0,49 g 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (12,8 mmol). Po 5 hodinách se roztok zředí nasyceným roztokem chloridu amonného a ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 20 % ethylacetátu v dichlormethanu. Získá se 4,01 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky (11,4 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform), 300 MHz) δ 7,62 (d, 2H), 7,39 (m, 7H), 5,14 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,30 (m, 2H).

B. Benzylester 4-(4-karbamimidoylbenzyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

Roztok 2,4 g benzylesteru 4-(4-kyanobenzyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (6,87 mmol) v 30 ml pyridinu a 3 ml triethylaminu se nasytí sirovodíkem. Výsledná směs se v uzavřené nádobě míchá 16 hodin. Potom se roztok zahustí a zbytek

25.07.00

rozpustí ve 30 ml acetonu a přidá se 19,4 g methyljodidu (137 mmol). Roztok se 2 hodiny zahřívá k varu a pak se zahustí. Zbytek se rozpustí ve 40 ml methanolu a přidá se 5,0 g octanu amonného (65 mmol). Roztok se 3 hodiny zahřívá k varu a pak se zahustí. Surový produkt se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem acetonitril až 60 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % trifluoroctové kyseliny). Příslušné spojené frakce se lyofilizují za získání produktu ve formě bílé pěny. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 367, (M+H).

C. 4-(2-Oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin

K roztoku 2,0 g benzylesteru 4-(4-karbamimidoylbenzyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (5,0 mmol) ve 40 ml methanolu a 4 ml octové kyseliny se přidá 0,4 g 10% palladia na uhlí. Atmosféra nad reakční směsí se nahradí vodíkem a po 4 hodinách se roztok filtruje přes křemelinu. Organická vrstva se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % trifluoroctové kyseliny) až 40 % % acetonitrilu ve vodě (0,1 % trifluoroctové kyseliny). Získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pěny. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,3 (šs, 4H), 9,1 (šs, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,31 (m, 2H).

Příklad 67

A. 4-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on

A. Benzylester 4-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 4,65 g benzylesteru 3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (19,8 mmol) a 5,40 g 6-brommethyl-2-chlorchinolinu (21,0 mmol) v 80 ml směsi 3:1 tetrahydrofuranu:dimethylformamid se

při teplotě 0 °C přidá 0,81 g 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (20,2 mmol). Výsledná směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak 18 hodin při teplotě místnosti 18 hodin. Reakční směs se rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného, zředí ethylacetátem, organická vrstva se promyje postupně kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, pak vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Surový produkt se převrství směsí etheru, hexanu a ethylacetátu a filtruje za získání 6,96 g sloučeniny uvedené v názvu (17,0 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,32 (šs, 2H).

B. Benzylester 4-(2-fenoxychinolin-6-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Směs 15,1 g fenolu (160 mmol) a 6,60 g benzylesteru 4-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)-1-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (16,1 mmol) se spolu taví při teplotě 70 °C dokud se nezíská homogenní směs. Pak se přidá 3,15 g hydroxidu draselného (56,1 mmol) a výsledná směs se přes noc zahřívá na teplotu 120 °C. Po 24 hodinách se hnědočerný zbytek ochladí na teplotu místnosti, zředí dichlormethanem a míchá 30 minut se 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Vrstvy se oddělí a vodná se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí hydroxidem sodným, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným, filtrují a zahustí. Získá se 6,92 g surové sloučeniny uvedené v názvu (14,8 mmol) ve formě béžové pěny a použije se v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,07 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,25 (m,

25.07.00

2), 7,09 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,30 (šs, 2H).

C. Benzylester 4-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

A směs 18,7 g octanu amonného (242 mmol) a 6,92 g benzylesteru 4-(2-fenoxychinolin-6-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (14,8 mmol) se přes noc zahřívá na teplotu 150 °C. Po 21 hodinách se přidají 3 g octanu amonného a zahřívání pokračuje. Po 5 hodinách se směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí se dichlormethanem a 30 minut se míchá se 100 ml roztoku hydroxidu sodného. Vrstvy se oddělí a vodná se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy are promyjí 1N roztokem hydroxidu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a zahustí. Získá se 5,50 g (14,1 mmol) surového produktu - béžové pěny sloučeniny uvedené v názvu - který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

Hlavní složka (benzylester 4-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny): ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,86 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 5H), 6,74 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,79 (šs, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,30 (s, 2H).

Minoritní složka (benzylester 3-oxo-4-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethyl)piperazin-1-karboxylové kyseliny): ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,75 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (m, 6H), 6,70 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,30 (s, 2H).

D. 1-(2-Aminochinolin-6-ylmethylpiperazin-2-on

25.07.00

K roztoku 5,50 g směsi benzylesteru 4-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny a benzylesteru 3-oxo-4-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethyl)piperazin-1-karboxylové kyseliny (14,1 mmol) ve 100 ml směsi 10:1 methanolu a octové kyseliny se přidá katalytické množství 10% palladia na uhlí. Heterogenní směs se hydrogenuje při teplotě místnosti 18 hodin po balónkem s vodíkem. Reakční směs se filtruje přes křemelinu (filtrační koláč se promyje methanolem) a filtrát se zahustí ve vakuu. Surová směs produktů se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 2 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % trifluoroctové kyseliny) až 20 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % trifluoroctové kyseliny). Příslušné frakce se zahustí ve vakuu za získání 2,64 g 1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on-ditrifluoracetátu (5,45 mmol) jako hlavního produktu ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,78 (šs, 2H), 8,31 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,46 (šs, 4H). Hmotnostní spektrum m/z 256, [M+]. Elementární analýza; vypočtena s 0,25 mol vody; vypočteno C=44,25 %, H=3,82 %, N=11,47 %, nalezeno C=44,23 %, H=3,76 %, N=11,23 %.

Z HPLC na reverzní fázi se získá ještě 0,62 g pevné bílé látky (minoritního vedlejšího produktu) 6-(2-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-1H-chinolin-2-onu (1,28 mmol) ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,76 (šs, 1H), 9,30 (šs, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,38 (šs, 4H). Hmotnostní spektrum m/z 257, [M+]. Elementární analýza; vypočtena 0,5 mol vody; vypočteno C=43,72 %, H=3,68 %, N=8,50 %; nalezeno C=43,70 %, H=3,62 %, N=8,61 %.

25.07.00

Příklad 68

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethylpipeerazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 67, ale použije se 6-brommethyl-1-chlorisochinolin místo brommethyl-2-chlorchinolinu. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,18(šs, 2H), 8,53(d,1H), 7,81(s,1H), 7,63(m,2H), 7,14(d,1H), 4,77(s, 2H), 3,88(s,2H), 3,50(m,4H).

Příklad 69

t-Butylester 2-(2-oxopiperazin-1-ylmethylpyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

A. 3-Jodpyridin-4-ylamin

K vroucímu roztoku 9,21 g 4-aminopyridinu (97,8 mmol) a 6,12 g uhličitanu sodného (57,7 mmol) v 35 ml vody se přikapávací nálevkou přidá roztok 19,48 g jodidu draselného (117,4 mmol) a 18,37 jodu (72,3 mmol) v 77 ml vody. Po přidání se směs za varu míchá 2 hodiny a pak ochladí na teplotu místnosti a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se třikrát promyjí nasyceným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a pak vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a zahustí za získání 8,37 g sloučeniny uvedené v názvu (38,0 mmol) a se stopou dijod-derivátu ve formě žlutooranžové pevné látky. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,60 (šs, 2H).

B. t-Butylester (3-jodpyridin-4-yl)karbamové kyseliny

K roztoku 19,0 g 3-jodpyridin-4-ylaminu (86,4 mmol) v 86 ml tetrahydrofuranu se přidá 20,7 g di-t-butyldikarbonátu (94,8 mmol). Výsledný roztok se míchá 2 hodiny při teplotě

25.07.00

místnosti a pak se zahustí. Zbytek se zředí ethylacetátem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1 % ethylacetátu v dichlormethanu za získání sloučeniny uvedené v názvu a malého množství BOC-chráněné dijod-sloučeniny. Převrstvení směsi etherem a hexanem odstraní nežádoucí sloučeniny a získá se roztok produktu uvedeného v názvu. Odstranění pevné fáze filtrací a zahuštění filtrátu poskytne 18,95 g sloučeniny uvedené v názvu (59,2 mmol). ^{1}H NMR(deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,0 (šs, 1H), 1,55 (s, 9H).

C. Benzylester 3-oxo-4-prop-2-inylpiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 5,13 g 4-benzyloxykarbonylpiperazin-2-onu (21,9 mmol) v 75 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu (3/1 objemový poměr) se při teplotě 0 °C přidá 0,82 g 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (23,0 mmol). Směs se míchá 5 minut a pak se přikape 3,7 ml propargylbromidu (41,5 mmol). Výsledný roztok se míchá 1 hodinu, pak se vytemperuje na teplotu místnosti a pak míchá ještě 2 hodiny. Reakční směs se rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného a pak zředí ethylacetátem a promyje čtyřikrát vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu za získání 5,96 g produktu (21,9 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,3 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,25 (s,2H), 4,16 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,22 (s, 1H).

25.07.00

D. t-Butylester 2-(4-benzyloxykarbonyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 2,24 g benzylesteru 3-oxo-4-prop-2-inylpiperazin-1-karboxylové kyseliny (8,23 mmol) a 2,63 g t-butylesteru (3-jodpyridin-4-yl)karbamové kyseliny (8,23 mmol) ve 30 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti přidá 0,29 g $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,41 mmol), 0,05 g jodidu měďného (0,25 mmol) a 4,6 ml triethylaminu (32,9 mmol). Směs se zahřívá a míchá 1,5 hodiny na teplotu 100 °C, pak se ochladí na teplotu 50 °C a přidá se 2,5 ml DBU (16,5 mmol). Po 30 minutách se roztok ochladí na teplotu místnosti, zředí ethylacetátem a promyje nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 2 % methanolu v dichlormethanu až 5 % methanolu v dichlormethanu za získání 2,93 g produktu (6,31 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,38 (s,1H), 5,2 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 1,7 (s, 9H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej), $[M+H]^+$ = 465.

E. t-Butylester 2-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]-pyridin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 1,7 g t-butylesteru 2-(4-benzyloxykarbonyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (3,7 mmol) v 45 ml 4,4% roztoku kyseliny mravenčí ve vodě se přidá 1,1 g palladiové černi (10,3 mmol). Po 40 minutách se katalyzátor odstraní filtrací přes křemelinu a promyje methanolem. Filtrát se zahustí ve vakuu za odstranění methanolu a výsledný roztok se zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem

25.07.00

chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 5 % methanolu v dichlormethanu až 10 % methanolu v dichlormethanu za získání 0,8 g produktu (2,5 mmol) ve formě světle žluté pěny. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 1,91 (šs, 1H), 1,70 (s, 9H).

Příklad 70

t-Butylester 2-(5-(±)Methoxykarbonyl-2-oxo-piperazin-1-yl-methyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

A. Methylester 2-benzyloxykarbonylamino-3-prop-2-inylamino)-propionové kyseliny

K roztoku 4,0 g hydrochloridu methylesteru 3-amino-2-benzyloxykarbonylaminopropionové kyseliny (13,9 mmol) a 4,1 ml triethylamin (29,4 mmol) ve 46 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,6 ml propargylbromidu (14,4 mmol). Výsledná směs se zahřívá a míchá přes noc při teplotě 50 °C a míchá a pak se zahustí ve vakuu. Surový zbytek se zředí methylenchloridem, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Získají se 4,0 g surové látky, která se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,25-7,30 (m, 5H), 5,75 (šs, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (šs, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,20 (t, 1H). EI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$=291.

B. Methylester 2-benzyloxykarbonylamino-3-(bromacetylprop-2-inylamino)pronionové kyseliny

25.07.00

K roztoku 3,10 g methylesteru 2-benzyloxykarbonylamino-3-(prop-2-inylamino)propionové kyseliny (10,7 mmol) v dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá 2,27 g DCC (11,0 mmol) a 1,48 g bromoctové kyseliny (10,7 mmol). Směs se míchá přes noc a pak se zředí etherem. Vysrážená bílá látka se odstraní filtrací a filtrát se zahustí za získání žlutého oleje. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 40 % ethylacetátu v hexanu až 50 % ethylacetátu v hexanu za získání 2,1 g sloučeniny uvedené v názvu (5,12 mmol) ve formě oleje. ^{1}H NMR (deuterochloroform,300 MHz) δ 7,30(m,5H), 5,70(d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,70 (dd, 1H), 2,27 (šs, 1H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej), $[M+H]^+$=411,413, Br izotopy.

C. 1-Benzylester-2-methylester-5-oxo-4-prop-2-inylpiperazin-1,2-dikarboxylové kyseliny

K roztoku 2,0 g methylesteru 2-benzyloxykarbonylamino-3-(bromacetylprop-2-inylamino)propionové kyseliny (4,8 mmol) v 50 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá 0,20 mg hydridu sodného (4,9 mmol). Roztok se míchá 40 minut, pak se přidá nasycený roztok chloridu amonného a reakční směs se zahustí ve vakuu, zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší, filtruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 50 % ethylacetátu v hexanu za získání 1,4 g sloučeniny uvedené v názvu (4,1 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,30 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,25 (t, 1H).

D. t-Butylester 2-(5-(±)-methoxykarbonyl-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

25.07.00

^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,75(s, 1H), 8,41 (d,1H), 7,90(d, 1H), 6,42(s, 1H), 5,00(AB, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 3,78 (s, 311), 3,70-3,81 (m, 3H), 1,65 (s, 9H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) $[M+H]^+$=389.

Příklad 71

t-Butylester 2-(2-(±)-methoxykarbonyl-6-oxo-piperazin-1-yl-methyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,33 (dd, 1H), 2,92 (s, 1H), 1,55 (s, 9H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) $[M+H]^+$=389.

Příklad 72

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on

A. t-Butylester 4-(4-chlorchinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 3,93 g t-butylesteru 3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (19,6 mmol) a 5,0 g 7-brommethyl-4-chlorchinazolinu (příklad 7, 19,6 mmol) ve 150 ml tetrahydrofuranu a 15 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 0,79 g 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (19,6 mmol). Roztok se 0,5 hodiny míchá při teplotě 0 °C, pak se vytemperuje na teplotu místnosti a po 4 hodinách se nalije do nasyceného roztoku chloridu amonného. Vrstvy se oddělí a organická se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Získá se 5,1 g sloučeniny uvedené v názvu (13,4 mmol) ve formě pevné bílé látky. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 377, 379, (M+H), Cl izotopy.

25.07.00

B. t-Butylester 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Roztok 1,84 g t-butylesteru 4-(4-chlorchinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (4,9 mmol) ve 120 ml ethanolu se nasytí plynným amoniakem. K výslednému roztoku se přidá 0,03 ml octové kyseliny a roztok se zahřívá k varu. Po 16 hodinách se roztok zahustí a zbytek se rozpustí dichlormethanu. Filtrací se odstraní anorganické soli a organický roztok se zahustí. Zbytek se převrství ethylacetátem a získá se 1,59 g sloučeniny uvedené v názvu (4,5 mmol) ve formě pevné bílé látky. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 356, (M+).

C. 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on

Roztok 1,92 g t-butylesteru 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (5,4 mmol) ve 200 ml ethylacetátu se při teplotě 0 °C nasytí chlorovodíkem. Roztok se 4 hodiny míchá při teplotě 0 °C a pak se zahustí. Získá se 1,79 g sloučeniny uvedené v názvu (5,4 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,9 (šs, 3H), 9,7 (šs, 2H), 8,8 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,4 (m, 4H).

Příklad 73

1-(4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)piperazin-2-on

A. t-Butylester 1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-3-oxo-pyperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 72, část A, za použití 6-brommethyl-4-chlorthieno-[2,3-d]pyrimidinu místo 7-brommethyl-4-chlorchinazolinu. Po provedení operací popsaných v příkladu 72, část B, se získá

25.07.00

sloučenina uvedená v názvu. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) 364 (M+H).

B. 1-(4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví zpracováním t-butylesteru 1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny postupem popsaným v příkladu 72, část C. Hmotnostní spektrum (EI), 2634, (M+).

Příklad 72

t-Butylester 4-[3-(2-oxopiperazin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny

A. Benzylester 4-[3-(1-t-butoxykarbonylpiperidin-4-yl)propyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 72, část A, za použití benzylesteru 3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny místo t-butylesteru 3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny a použití t-butylesteru 4-(3-brom-propyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny místo 7-brommethyl-4-chlorchinazolinu. Sloučeniny uvedená v názvu se získá ve formě bílé pěny. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,38 (m,5H), 5,12(s, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (m, 3H).

B. t-Butylester 4-[3-(2-oxopiperazin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny

Benzylester 4-[3-(1-t-butoxykarbonylpiperidin-4-yl)propyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny se zpracuje postupem

25.07.00

popsaným v příkladu 67, část D, za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

Příklad 75

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on

A. Benzylester 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 5,36 g 2-oxo-3-(S)methoxymethylpiperidinu (19,3 mmol; příklad 41) ve 200 ml směsi 10:1 tetrahydrofuranu a dimethylformamidu se přidá 12,6 g 2-(benzhydrylidenamino)-4-brommethylbenzonitrilu (60% čistota, 19,3 mmol) připraveného podle příkladu 13. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 0,77 g 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (19,3 mmol). Roztok se míchá 16 hodin a pak se přidá kyselina chlorovodíková tak, aby pH směsi dosáhlo hodnoty 1. Roztok se míchá 1 hodinu, pak se zředí ethylacetátem, organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 20 % ethylacetátu v dichlormethanu až 40 % ethylacetátu v dichlormethanu. Získá se 6,8 g sloučeniny uvedené v názvu (16,7mmol) ve formě pevné bílé látky. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,34 (m, 5H), 6,61 (m, 2H), 5,13 (AB, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,40 (AB, 2H), 4,08 (m, 5H), 3,74 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,30 (s, 3 H), 3,10 (m, 1H).

B. Benzylester 4-(4-aminochinazolin-2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 6,8 g benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (16,7mmol) ve 100 ml ethanolu se přidá 2,2 g triazinu (26,4 mmol) a 1,6 g octové kyseliny (26,4 mmol).

25.07.00

Roztok se 36 hodin zahřívá k varu a pak se zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 2 % methanolu v dichlormethanu až 5 % methanolu v dichlormethanu. Získá se 5,8 g sloučeniny uvedené v názvu (13,3 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,40 (šs, 2H), 5,16 (AB, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12 (m, 1H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 436 (M+H).

C. 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on

K roztoku 5,8 g benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny (13,3 mmol) v 50 ml octové kyseliny se po kapkách přidá 20 ml 30% bromovodíku v octové kyselině. Roztok se míchá 1 hodinu a pak se zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan: methanol: hydroxid amonný (20:5:1). Získají se 2,0 g sloučeniny uvedené v názvu (6,6 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,60 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 5,60 (šs, 2H), 4,72 (AB, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,02 (m, 1H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 302 (M+H).

Příklad 76

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-butylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-butyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny, příklad 42, místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (deute-

25.07.00

romethanol, 300 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,39 (m, 4H), 0,93 (m, 3H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 314 (M+H).

Příklad 77

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-ethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 43) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,20 (m, 3H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 286 (M+H).

Příklad 78

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-propylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-propyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 44) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 1,98 (m,1H), 1,72 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 0,97 (m, 3H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 300 (M+H).

25.07.00

Příklad 79

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethoxymethylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-ethoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 45) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,79 (AB, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,92 (m, 3H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 316 (M+H).

Příklad 80

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 46) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,57 (s,1H), 7,44 (d, 1H), 4,79 (AB, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,41 (d, 3H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 2712 (M+H).

Příklad 81

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-benzylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-benzyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 47) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,57 (s,

25.07.00

1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (m, 5H), 4,74 (AB, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 348 (M+H).

Příklad 82

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(1-methoxyethyl)piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-(1-methoxyethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 48) místo benzyl-esteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. tato sloučenina se izoluje jako bis hydrobromidová sůl. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,70 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 4,94 (AB, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,42 (d, 3H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 316 (M+H).

Příklad 83

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,3-dimethylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2,2-dimethyl-3-oxopipe-razin-1-karboxylové kyseliny (příklad 49) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,72 (šs, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,27 (s, 6H).

Příklad 84

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-isopropylpiperazin-2-on

25.07.00

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-isopropyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 50) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (šs, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,60 (AB, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (m, 114), 2,79 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Příklad 85

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-isobutylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-isobutyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 51) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 5,61 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,65 (m,1H), 3,52 (dd, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 0,95 (m, 6H).

Příklad 86

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(2-methoxyethyl)-1-piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-(2-methoxyethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 52) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70 (šs, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,32 (m, 8H), 3,11 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

25.07.00

Příklad 87

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethyl-6-methyl-piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 75 za použití benzylesteru 2-methoxymethyl-5-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 53) místo benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,72 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,34 (d, 3H).

Příklad 88

(3S,5RS)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethyl-piperazin-2-on

A. Benzylester (2S,6RS)-4-[3-(benzhydrylamino)-4-kyanobenzyl]-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 1,98 g benzylesteru (2S,6RS)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (7,56 mmol) ve 20 ml tetrahydrofuranu a 2 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 289 mg 60% disperze hydridu sodného (12,6 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se přidá 4,24 g 2-benzhydrylidenamino)-4-brommethylbenzonitrilu (11,34 mmol; příklad 13). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se tetrahydrofuran odstraní. Zbytek se převede do ethylacetátu a přebytek hydridu sodného se rozloží 5 ml vody. Následuje normální zpracování. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 50 % ethylacetátu v hexanu za získání 2,6 g benzylesteru (2S,6RS)-4-[3-(benzhydrylamino)-4-kyanoben-

25.07.00

zyl]-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (výtěžek 65 %). Hmotnostní spektrum $C_{35}H_{32}N_4O_3$ m/z: 557.

B. Benzylester (2S,6RS)-4-(3-amino)-4-kyano-benzyl-2,6-dimethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

2,6 g benzylesteru (2S,6RS)-4-[3-(benzhydrylamino)-4-kyanobenzyl]-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (5,21 mmol) se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a ochladí na teplotu 0 °C. Pak se přikape 0,5 ml 12N roztok kyseliny chlorovodíkové (6,0 mmol). Odchránění proběhne během 30 minut. Reakční směs se promyje 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, ethylacetátová vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu ve směsi 60 % ethylacetátu v hexanu za získání 2,03 g benzylesteru (2S,6RS)-4-(3-amino)-4-kyanobenzyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (99 %).

C. Benzylester (2S,6RS)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 2,03 g benzylesteru (2S,6RS)-4-(3-amino-4-kyanobenzyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (5,18 mmol) v ethanolu se přidá 0,9 ml ledové octové kyseliny (15,54 mmol) a 840 mg 1,3,5-triazinu (10,36 mmol). Výsledná směs se přes noc zahřívá k varu, potom se athanol nahradí ethylacetátem a směs se promyje 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí.Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu ve směsi 20 % methanolu v dichlormethanu za získání 1,85 g benzylesteru (2S,6RS)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (výtěžek 85 %) ve formě žluté pevné látky. $C_{23}H_{25}N_5O_3$ hmotnostní spektrum m/z: 420.

25.07.00

D. (3S,5RS)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on

K roztoku 1,61 g benzylesteru (2S,6RS)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (3,87 mmol) ve 20 ml methanolu a 2 ml octové kyseliny se přidá 700 mgm 10% palladia na uhlí. Reakční směs se 8 hodin míchá v atmosféře vodíku. Potom se palladium odstraní filtrací a těkavé podíly se odstraní na rotační vakuové odparce. Ve formě pevné bílé látky se izoluje 1,7 g (95 %) produktu. Na silikagelu se pak rozdělí oba epimery (ve směsi 1 % triethylaminu a 15 % methanolu v dichlormethanu. Minoritní epimer je (3S,5R)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethyl-piperazin-2-on a majoritní epimer je (3S,5S)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on.

Příklad 89

1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethylpiperazin-2-on

1,1 g 4-(benzyloxykarbonyl)piperazin-2-onu (4,6 mmol) se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu, ochladí ve směsi vody a ledu a přidá se 0,18 g tretrabutylamoniumjodidu (0,49 mmol) a 0,24 g 60% hydridu sodného (6,0 mmol). Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě 0 °C a pak se přikape roztok 1,2 g 7-brommethyl-4-chlorchinolinu (4,6 mmol; příklad 14) v 50 ml tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se míchá 2 hodiny při teplotě 0 °C a pak se rozloží roztokem chloridu amonného a zahustí. Zbytek se zředí ethylacetátem a promyje vodou. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 4 % methanolu v dichlormethanu za získání 1,2 g pevného 4-(benzyloxykarbonyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (2,9 mmol).

25.07.00

0,75 g této látky (1,8 mmol) se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu a při teplotě místnosti se přidá 0,78 ml jodtrimethylsilanu (5,4 mmol). Po 3 hodinách se reakční směs rozloží methanolem a zahustí do sucha. Přidání methanolu a odpaření se opakuje čtyřikrát. Finální zbytek se převede do 2M kyseliny chlorovodíkové a roztok se promyje etherem a zahustí. Zbytek se překrystaluje z isopropanolu a etheru za získání 0,63 g sloučeniny uvedené v názvu (2,3 mmol). Hmotnostní spektrum m/z: M^+= 275; 1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 9,1 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,2-8,3 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H).

Příklad 90

1-(4-Chlorcinnolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on

0,6 g 4-(t.-butyloxykarbonyl)piperazin-2-onu (3,0 mmol; příklad 40) se rozpustí v 80 ml tetrahydrofuranu, ochladí v lázni s ledem a přidá se 0,23 g tretrabutylamoniumjodidu (0,62 mmol) a 0,12 g 60% hydridu sodného (3,0 mmol). Reakční směs se míchá 40 minut při teplotě 0 °C a pak se přikape roztok 10,7 g 7-brommethyl-4-chlorcinnolinu (2,7 mmol; příklad 15) ve 20 ml tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se během 2 hodin vytemperuje na teplotu místnosti, odpaří se do sucha a zbytek se převede do ethylacetátu a přidá se 10% roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu v ethylacetátu za získání 0,6 g sloučeniny uvedené v názvu (1,6 mmol).

0,21 g tohoto materiálu (1,26 mmol) se rozpustí ve 4 ml tetrahydrofuranu a přidá se 50 ml nasyceného roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, roztok se filtruje a zahustí za získání 0,14 g zbytku

25.07.00

(0,4 mmol). Hmotnostní spektrum m/z: M^+= 275; ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 9,15 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H).

Příklad 91

1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-(S)methylpiperazin-2-on

1,0 g 4-(benzyloxykarbonyl)-3-(S)methylpiperazin-2-onu (4,0 mmol; příklad 46) se rozpustí v 60 ml tetrahydrofuranu, ochladí v ledové lázni a přidá se 0,010 g tretrabutylamoniumjodidu 0,27 mmol) a 0,18 g 60% disperze hydridu sodného (4,4mmol). Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě 0 °C a pak se přikape roztok 1,12 g 7-brommethyl-4-chlorchinolinu (4,4 mmol; příklad 14) v 5 ml tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se během 1 hodiny vytemperuje na teplotu místnosti, pak se rozloží nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a zahustí. Zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu a organická vrstva se vysuší vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 5 % methanolu v dichlormethanu za získání 1,32 g pevného 4-(benzyloxykarbonyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-(S)methylpiperazin-2-onu (3,1 mmol).

0,10 g tohoto materiálu (0,23 mmol) se rozpustí v 6 ml acetonitrilu a při teplotě místnosti přidá se 0,1 ml jodtrimethylsilanu (0,75 mmol). Po 2 hodinách se reakční směs rozloží methanolem a zahustí do sucha. Přidání methanolu a odpaření se opakuje šestkrát. Finální zbytek se převede do 2M vodné kyseliny chlorovodíkové, promyje se etherem a zahustí za získání sloučeniny uvedené v názvu. Hmotnostní spektrum m/z: M^+= 289; ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 9,2 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,2-8,3 (m,2H), 8,0 (d, 1H), 5,1 (kvadruplet, 1H),

4,3-4,4 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 3H), 1,75 (d, 3H).

Příklad 92

1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on

A. 4-(t-Butyloxykarbonyl)-1-(2-aminoethyl)piperazin-2-on

8,0 g 4-(t-butyloxykarbonyl)piperazin-2-onu (40 mmol; příklad 40) se rozpustí ve 160 ml tetrahydrofuranu, ochladí v ledové lázni a přidá se 1,9 60% disperze hydridu sodného (48 mmol). Reakční směs se míchá 40 minut, pak se přidá 0,35 g t-butylamoniumjodidu (0,95 mmol) a 3,4 ml bromacetonitrilu (48 mmol). Po 2 hodinách se reakční směs rozloží vodou, zahustí na malý objem a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 50 % ethylacetátu v hexanu za získání 5,2 g 4-(t-butyloxykarbonyl)-1-kyanomethylpiperazin-2-onu (21,7 mmol).

Tato látka se rozpustí ve 140 ml ethanolu a přidá se 0,83 g oxidu platičitého a směs se na 24 hodin podrobí působení 350 kPa (50 PSI) vodíku. Katalyzátor se pak odstraní filtrací a roztok se zahustí za získání 5,2 g 4-(t-butyloxykarbonyl)-1-(2-aminoethyl)piperazin-2-onu (21,6 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 4,08 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,89 (t, 2H).

B. 4-(t-Butyloxykarbonyl)-1-[2-(2,3,5,6-tetrachlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on

4,0 g 4-(t-butyloxykarbonyl)-1-(2-aminoethyl)piperazin-2-onu (16 mmol) se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu a přidá se 4,8 g 4-nitro-2,3,5,6-tetrachlorpyridinu (18 mmol) a 4,0 ml

25.07.00

N-methylmorfolinu (36 mmol). Reakční směs se míchá 5 hodin, zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 50 % ethylacetátu v hexanu za získání 4,8 g sloučeniny uvedené v názvu (10,5 mmol). Fab hmotnostní spektrum m/z: 457, 469,461, $[M+1]^+$; 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,00 (t, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,38 (m, 2H).

C. 1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on

3,5 g 4-(t-butyloxykarbonyl)-1-[2-(2,3,5,6-tetrachlorpyridin-4-ylamino)ethylpiperazin-2-onu (7,6 mmol) se rozpustí ve 20 ml methanolu a přidá se 150 ml 0,5M roztoku methoxidu sodného v methanolu (75 mmol). Pak se přidá 0,5 g palladia na uhlí a směs se 16 hodin míchá v atmosféře 350 kPa (50 PSI) vodíku. Rozpouštědla se odstraní a zbytek se extrahuje methylenchloridem a filtruje. Filtrát se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 5 % methanolu v dichlormethanu a pak ve směsi NH_4OH/methanol/dichlormethan (1:5:95) a pak NH_4OH/methanol/dichlormethan (1:10:70) za získání 1,5 g 4-(t-butyloxykarbonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-piperazin-2-onu ve formě bílé pěny (4,7 mmol).

1,5 g této látky (4,7 mmol) se podrobí působení 110 ml 20% roztoku trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu. Po 2 hodinách při teplotě místnosti se roztok zahustí a přidá se nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a hydroxidu amonného, dokud není roztok bázický. Roztok se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi NH_4OH/methanol/dichlormethan (1:10:60) a získá se 1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on jako směs požadovaného produktu a anorganických solí (asi 25 % hmotnostních). EI hmotnostní spektrum m/z: 220, M^+; ^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 9,07 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,65 (m, 6H), 3,44 (t, 2H).

25.07.00

Příklad 93

Trifluroacetát 1-[2-{(methylpyridin-4-yl)amino}-ethyl]-piperazin-2-onu

0,19 g 4-(t-butyloxykarbonyl)-1-[2-(2,3,5,6-tetrachlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-onu (0,41 mmol; příklad 92, část B) se rozpustí ve 3 ml dimethylformamidu a přidá se 20 mg 60% hydridu sodného (0,5 mmol). Po 10 minutách se přidá 0,025 ml methyljodidu (0,40 mmol) a žlutý roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se zředí ethylacetátem a promyje šestkrát vodou. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustí za získání 0,19 g zbytku (0,40 mmol). Zbytek se rozpustí ve 2 ml methanolu a přidá se 8 ml 0,5M roztoku methoxidu sodného v methanolu (4,0 mmol). K roztoku se přidá palladium na uhlí a přes noc se míchá v atmosféře 420 kPa (60 PSI) vodíku. Pak se roztok filtruje a filtrát se zahustí a několikrát extrahuje dichlormethanem. Odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytne 0,16 g 4-(t-butoxykarbonyl)-1-[2-{methylpyridin-4-ylamino}ethyl]-piperazin-2-onu jako amorfního zbytku (0,16 g). EI hmotnostní spektrum m/z: 335, $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,21 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Výše uvedený produkt se 1 hodinu při teplotě místnosti podrobí působení 10 ml 20% roztoku trifluoroctové kyseliny v dichlormethanu a po zahuštění se získá sloučenina uvedená v názvu jako zbytek, který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,14 (d, 2H), 7,30 (šs,1H), 7,00 (šs, 1H), 3,88-3,67 (m, 8H), 3,53 (t, 2H), 2,26 (s, 3H).

25.07.00

Příklad 94

1-[2-(3-Methylpyridin-4-yl-amino)-ethyl]-piperazin-2-on

A. Benzylester 4-[2-(3-methylpyridin-4-ylimino)ethyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

4,7 g 4-(benzyloxykarbonyl)piperazin-2-onu (20 mmol) se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a při teplotě 0 °C se přidá 20 ml 1,5M roztoku lithiumdiisopropyamidu (30 mmol). Pak se přidají 3 ml kapalného ethylenoxidu (40 mmol) a směs se přes noc při teplotě místnosti. Směs se pak neutralizuje 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje vodou a zahustí. Další extrakce surového zbytku etherem a zahuštění etherové vrstvy poskytne 1,5 g oleje.

Uvedený olej se rozpustí v 25 ml dichlormethanu a při teplotě -60 °C se přidá k 7,5 ml 2M roztoku oxalylchloridu (15 mmol) a 2,3 ml dimethylsulfoxidu (29,7 mmol) v 25 ml dichlormethanu. Po 15 minutách se přidá 2,1 ml triethylaminu (15 mmol) a směs se míchá 10 minut při teplotě -50 °C. Pak se směs vytemperuje na teplotu místnosti a po 10 minutách se rozloží 0,5N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje dichlormethanem. Dichlormethanová vrstva se promyje 0,5N kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným roztokem chloridu sodného, vodou a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 2 % methanolu v dichlormethanu za získání 0,5 g 4-amino-3-methylpyridinu ve formě oleje (1,6 mmol).

Roztok 0,2 g tohoto oleje (2 mmol) a 15 mg (1R)-(-)-10-kafrsulfonové kyseliny ve 100 ml toluenu se přes noc zahřívá k varu v zařízení Dean Stark. Směs se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 2-4 % methanolu

v dichlormethanu za získání 0,20 g iminu uvedeného v názvu (0,54 mmol) ve formě bílé pěny. Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z: 367, $[M+1]^+$; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,20 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 6,60 (d, 1H), 6,18 (dd, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,50 (šm, 2H), 2,15 (s, 3H).

B. 1-[2-(3-Methylpyridin-4-ylamino)-ethyl]-piperazin-2-on

0,20 g benzylesteru 4-[2-(3-methylpyridin-4-ylimino)-ethyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (0,54 mmol) se rozpustí ve 20 ml bezvodého ethanolu a přes noc se hydrogenuje v atmosféře 350 kPa (50 PSI) vodíku na 10% palladiu na uhlí. Po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se nechá 10 minut reagovat s palladiovou černí v 10 ml směsi 5 % kyseliny mravenčí v dichlormethanu. Filtrace a zahuštění poskytne surový zbytek, který se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi NH_4OH/methanol/dichlormethan (1:5:95) za získání 0,078 g sloučeniny uvedené v názvu (0,33 mmol) ve formě čirého oleje. ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,17 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 6,36 (d, 1H), 5,30 (šs, 1H), 3,74 (t, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 2,02 (s, 3H).

Příklad 95

1-[2-(Pyridazin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on

1,0 g 1-(2-aminoethyl)-4-(t-butyloxykarbonyl)piperazin-2-onu z příkladu 92, část A (4,1 mmol) se nechá reagovat s 0,81 g 3,4,5-trichlorpyridazinu (4,1 mmol) a 0,57 ml triethylaminu (4,1 mmol) tak, že se v uzavřené nádobě 3 hodiny zahřívá na teplotu 120 °C v 25 ml tetrahydrofuranu. Po ochlazení se roztok zředí ethylacetátem, promyje 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodou a vysuší síranem sodným. Organická

25.07.00

vrstva se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 5 % methanolu v dichlormethanu za získání 0,8 g (20 mmol) směsi isomerů.

Směs se rozpustí ve 200 ml 0,5M roztoku methoxidu sodného v methanolu, přidá se 0,5 g 10% palladia na uhlí a směs se 20 hodin míchá v atmosféře 350 kPa (50 PSI) vodíku. Reakční směs se filtruje, filtrát se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi NH_4OH/voda/methanol/ethylacetátu (1:1:2:90) za získání surového 4-(t-butyloxykarbonyl)-1-[2-(pyridazin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-onu.

Tato látka se rozpustí v minimálním množství tetrahydrofuranu a přidá se 50 ml nasyceného roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se zředí 50 ml diethyletheru. Tím se vysráží 0,5 g (1,7 mmol) sloučeniny uvedené v názvu, která se oddělí a vysuší vzduchem. Hmotnostní spektrum m/z: 367, $[M+1]^+$; ^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,8 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,5-3,8 (m, 8H).

Příklad 96

t-Butylester 4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)propenyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

a

t-butylester 4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)allyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

A. 1-Allyl-4-(t-butoxykarbonyl)pidrazin-2-on

1,0 g 4-(t-butyloxykarbonyl)piperazin-2-onu (5,0 mmol) z příkladu 40 se alkyluje 0,48 ml allylbromidu (5,5 mmol) ve 20 ml tetrahydrofuranu postupem popsaným v příkladu 92, část A. Po

25.07.00

chromatografickém čištění ve směsi (50 % ethylacetátu v hexanu se získá 0,92 g sloučeniny uvedené v názvu (3,8 mmol) ve formě čiré kapaliny. EI hmotnostní spektrum m/z 240 (M+); ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 5,80-5,68 (m,1H), 5,23-5,15 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 1,45 (s, 9H).

B. t-Butylester 4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)-propenyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny a t-butylester 4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)allyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

0,49 g 1-allyl-4-(t-butoxykarbonyl)piperazin-2-onu (2,0 mmol) se nechá reagovat v uzavřené nádobě s 0,64 g t-butylesterem (3-jodpyridin-4-yl)karbamové kyseliny (2,0 mmol), 14 mg octanu palladnatého (0,06 mmol), 37 mg tri-o-tolylfosfinu (0,12 mmol) a 0,56 mmol triethylaminu. Směs se přes noc míchá při teplotě 100 °C, pak se zředí dichlormethanem a dvakrát promyje vodou. Organická vrstva se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 5 % methanolu v dichlormethanu za získání 0,40 g směsi dvou izomerů (0,92 mmol). Směs se rozdělí na oba konstituční izomery další chromatografií a to v ethylacetátu za získání 90 mg t-butylesteru 4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)propenyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (0,21 mmol, větší hodnota R_f) a 0,24 g t-butylesteru 4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)allyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (0,56 mmol, nižší hodnota R_f). První látka: hmotnostní spektrum m/z 433 (M+1); ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,38 (d,1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d,1H), 7,48 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,39 (d, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,45 (s, 9H). Druhá látka: hmotnostní spektrum m/z 433 (M+1); ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,98

25.07.00

(d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

Příklad 97

t-Butylester 4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)propyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

0,11 g směsi obou izomerů z příkladu 96, část B (0,25 mmol) se rozpustí v 7 ml methanolu a nechá reagovat s 10% palladiem na uhlí, přičemž se míchá 4 hodiny pod balónkem s vodíkem. Filtrace a zahuštění poskytne 80 mg bílé pěny (0,18 mmol). EI hmotnostní spektrum m/z 434 (M+), 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,33 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

Příklad 98

4-(Benzyloxykarbonyl-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-ylethyl)-piperazin-2-on

0,26 g 4-(benzyloxykarbonyl)-1-(2-hydroxyethyl)piperazin-2-onu připraveného postupem popsaným v příkladu 94, části A (0,94 mmol) se nechá reagovat po dobu 5 hodin při teplotě 0 °C v 6 ml methylenchloridu s 0,60 g trifenylfosfinu (2,3 mmol), 0,16 g imidazolu (2,3 mmol) a 0,47 g jodu (1,9 mmol). Reakční směs se pak roztřepe mezi vodu a methylenchlorid, organická vrstva se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 15 % ethylacetátu v dichlormethanu za získání 0,24 g 4-(benzyloxykarbonyl)-1-(2-jodethyl)piperazin-2-onu (0,62 mmol).

25.07.00

0,073 g pyrrolo[3,2-c]pyridinu (0,62 mmol) se rozpustí ve 3 ml dimethylformamidu a přidá se 0,03 g 60% disperze hydridu sodného (0,74 mmol) a veškerý 4-(benzyloxykarbonyl)-1-(2-jodethyl)piperazin-2-on z předchozího kroku. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, pak se zahustí do sucha a zbytek se roztřepe mezi vodu a methylenchlorid. Organická vrstva se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ve směsi 2-5 % methanolu v dichlormethanu za získání 0,028 g sloučeniny uvedené v názvu (0,074 mmol). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z: 379, $[M+1]^+$.

Příklad 99

Methylester (±)-1-(3-Amino-4-kyanobenzyl)-4-(6-chlorbenzo(bithiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

A. Methylester (±)-1-[3-(Benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

Roztok obsahující 55 mg methylesteru (±)-1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny (0,12 mmol) v 1 ml dichlormethanu se ochladí na teplotu 0 °C a pak se přidá 24 mg DIPEA (0,18 mmol) a pak 32 mg 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (0,12 mmol) z příkladu 1. Reakční směs se vytemperuje na teplotu místnosti a po 16 hodinách se přímo nanese na kolonu silikagelu a čistí v dichlormethanu a pak ve směsi 2 % methanolu v dichlormethanu za získání 60 mg (73 %) sloučeniny uvedené v názvu. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 2,77(dd, J=12,3 a 3,4 Hz, 1H), 3,50-3,72 (m, 3H), 3,79 (s,3H), 4,15 (dd, J=12,3 a 1,4Hz, 1H), 4,24 (d, J=16,9Hz, 1H), 5,41 (d,J=15,3Hz, 1H), 6,50 (s,1H), 6,76 (dd, J=7,9 a 1,4Hz, 1H), 7,11-7,86 (m,15H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 683 (M+H).

25.07.00

B. Methylester (±)-1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

Při teplotě 0 °C se ke směsi obsahující 60 mg methylesteru (±)-1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny (0,08 mmol) v 5 ml methanolu přidá 1 kapka koncentrované 12M kyseliny chlorovodíkové. Pak se přidají 2 ml tetrahydrofuranu a pak další 1 kapka koncentrované 12M kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se vytemperuje na teplotu místnosti a rozloží se nalitím do směsi 1:1 dichlormethanu a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy se oddělí, vodná se extrahuje dichlormethanem, spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a zahustí. Surový zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu nejdřív v dichlormethanu a pak ve směsi 4 % methanolu v dichlormethanu za získání 42 mg (93 %) sloučeniny uvedené v názvu. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 2,98 (dd, J = 12,5 a 3,5 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 2H), 4,44 (šs, 1H), 5,36 (d, J = 15,3Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,0 a 1,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,26 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5 a 1,8 Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 3H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 519 (M+H).

Příklad 100

(±)-1-(3-Amino-4-kyanobenzyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina

K roztoku obsahujícímu 30 mg methyesteru (±)-1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny (0,05 mmol) z příkladu 99 a 2 ml směsi 1:1 tetrahydrofuranu a methanolu se přidá 5 kapek

25.07.00

vody. Pak se při teplotě místnosti přidá 7 mg monohydrátu hydroxidu lithného (1,66 mmol). Po 16 hodinách se reakční směs zředí vodou a chromatograficky čistí HPLC na reverzní fázi [pufr A: voda s 0,1 % trifluoroctové kyseliny; pufr B: acetonitril s 0,1 % trifluoroctové kyseliny; gradient: 0 % B až 60 % B během 30 minut] za získání 10 mg (34 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dimethylsulfoxid) δ 3,18 (dd, J = 12,1 a 3,5 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 6,40 (d, J = 8,0 Hz,1H), 6,54 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6 a 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,18 (s,1H), 8,33 (s,1H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 505 (M+H).

Příklad 101

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin

K roztoku 0,38 g 4-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidinbistrifluoracetátu (0,83 mmol) z příkladu 66 v 55 ml dichlormethanu se přidá 035 ml triethylaminu (2,6 mmol) a 0,23 g 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (0,85 mmol) z příkladu 1. Po 6 hodinách se roztok zahustí. Zbytek se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10 % acetonitrilu ve vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny až 70 % acetonitrilu ve vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny. Příslušné frakce se spojí a lyofilizují za získání 0,37 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky (0,65 mmol). 1H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,33 (šs,2H), 8,96 (šs,2H), 8,30(s,1H), 8,18(s,1H), 8,04(d,1H), 7,70 (m,2H),7,50(m,1H), 7,28(m,2H), 4,55(s,2H), 3,86 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,22 (m, 2H).

25.07.00

Následující sloučeniny se připraví z 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethylpiperazin-2-onu z příkladu 77 a příslušného sulfonylchloridu za použití postupu popsaného v příkladu 101.

Příklad	Název	m/z (M+H)
102	4-[4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin	403
103	4-[4-(5-chlorthieno(3,2-bipyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin	463,465
104	4-[4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin	464, 466, Cl izotopy
105	4-[2-oxo-4-(thieno[2,3-c]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	430
106	4-[4-(7-chlorthieno[2,3-c]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	464, 466, Cl izotopy
107	4-[4-(5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	495, 497, Cl izotopy
108	4-[4-(4-chlorthieno[3,2-c]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	464, 466, Cl izotopy
109	4-[2-oxo-4-(toluen-4-sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]benzamidin	387
110	4-[4-(benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	429
111	4-amino-3-[4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl)benzamidin	478, 480, Cl izotopy
112	3-[2-oxo-4-(toluen-4-sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]benzamidin	387
113	3-[4-(6-fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	447
114	3-[4-(4-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	463, 465, Cl izotopy
115	3-[4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	463, 465, Cl izotopy
116	3-[4-(6-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	453
117	3-{4-[5-(5-nitropyridin-2-sulfonyl)thiofen-2-sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}-benzamidin	565
118	3-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	463, 465, Cl izotopy
119	3-{4-[2-(3-chlorfenyl)ethensulfonyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}benzamidin	433, 435, Cl izotopy
120	3-[2-oxo-4-(4-fenylazobenzensulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	477
121	3-[4-(benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	429

25.07.00

Příklad 122

4-[4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin

Do ledem chlazeného roztoku 100 mg 4-[4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzonitrilu (0,264 mmol; připraví se odchráněním benzylesteru 4-(4-kyanobenzyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny z příkladu 66, části A, a následnou alkylací 6-chlor-2-chlormethylbenzimidazolem) v 15 ml methanolu se zavádí plynný chlorovodík (roztok obsahuje 3Å molekulová síta). Reakční směs se skladuje při teplotě -30 °C. Methanol se odpaří na rotační vakuové odparce a pak se přidá 20 ml čerstvého methanolu a zavádí se proud plynného amoniaku. Výsledná směs se 3 hodiny zahřívá k varu, potom se filtruje při teplotě místnosti, matečné louhy se zahustí a zbytek se chromatograficky čistí HPLC na reverzní fázi ve směsi 0-50 % acetonitrilu ve vodě. Produkt se izoluje ve formě pevné bílé látky s teplotou tání 91-95 °C . Hmotnostní spektrum $C_{20}H_{21}ClN_6O$ m/z: 397, 399. Elementární analýza; vypočtena pro $C_{20}H_{21}ClN_6O\ 3C_2HF_3O_2$: C 42,26; H 3,27; N 11,37; nalezeno C 42,20; H 3,44; N 11,36.

Příklad 123

4-{4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)akryloyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}benzamid

K roztoku 75 mg bistrifluoracetátu 4-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin (0,16 mmol; příklad 66) v 1,5 ml dimethylformamidu se přidá 0,14 ml N,N-diisopropylethylaminu (0,80 mmol). Směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti a pak se přidá 32 mg 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)akrylové kyseliny (0,17

25.07.00

mmol; příklad 25) a pak 55 mg 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborátu (TBTU; 0,17 mmol). Výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a roztok se pak zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10 % acetonitrilu ve vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny až 70 % acetonitrilu ve vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny. Frakce s příslušným produktem se spojí a lyofilizují za získání 77 mg sloučeniny uvedené v názvu (0,15 mmol) ve formě pevné bílé látky. 1H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,27 (šs, 2H), 9,10 (šs, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (dd, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,45 a 4,21 (m, 2H, rotamery), 3,80 (m, 2H), 3,35 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$=403,405 (Cl izotopy).

Příklad 124

3-{4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)akryloyl]-2-oxoviverazin-1-ylmethyl}benzamidin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 123 za použití 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)akrylové kyseliny (příklad 25) a bistrifluoracetátu 3-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidinu (připraveného z 3-brommethyltoluylnitrilu postupem popsaným v příkladu 66). ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,32 (šs, 2H), 9,16 (šs, 2H), 7,65 (m, 5H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (d,1H), 6,89 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,44 a 4,21 (m, 2H, rotamery), 3,93 a 3,79 (m, 2H, rotamery), 3,36 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$=403,405 (Cl izotopy).

Příklad 125

3-[4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopipeerazin-1-ylmethyl]-benzamidin

25.07.00

Získá se 13,0 mg bílé pevné látky (13 %). $C_{20}H_{21}ClN_6O$ hmotnostní spektrum m/z: 397, 399. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}ClN_6O\,3CF_3COOH$: C 42,26; H 3,27; N, 11,37. Nalezeno C 43,70; H 3,71; N 11,95.

Příklad 126

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonyl)piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 101 za použití 1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-onu z příkladu 67 a 5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonylchloridu z příkladu 2. Surový produkt se převrství dichlormethanem a filtruje za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. 1H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 87,82 (d,1H), 7,68 (d,1H), 7,42 (m,3H), 7,36 (d,1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,43 (šs, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,31 (m, 4H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 519, 521, (M+H), Cl izotopy.

Příklad 127

6-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-1H-chinolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příklad 101 za použití 6-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)-1H-chinolin-2-onu, což je minoritní produkt z příkladu 67 (část D) a 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu z příkladu 1. Surový produkt se převrství dichlormethanem a filtruje za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,72 (šs, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d,1H), 7-78 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,52 (s,

25.07.00

2H), 3,86 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,31 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 488, 490, (M+H), Cl izotopy.

Následující sloučeniny se připraví z výchozích látek připravených, jak je popsáno v příkladech 67, 68 a 73 a příslušné karboxylové kyseliny postupem popsaným v příkladu 123.

Příklad	Název	m/z (M+H)
128	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-thieno[2,3-c]pyridin-3-ylmethylpiperazin-2-on	478, 480, Cl izotopy
129	1-(2-aminochinoxalin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	
130	4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-thieno[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl-piperazin-2-on	478, 480, Cl izotopy
131	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl-piperazin-2-on	478, 480, Cl izotopy
132	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on	488, 490, Cl izotopy
133	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-hydroxyisochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on	488, 490, Cl izotopy
134	4-(6-chlorbenzotblthiofen-2-sulfonyl)-1-(1-chlorisochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on	506, 508, Cl izotopy
135	7-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-2H-isochinolin-1-on	488, 499, Cl izotopy
136	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on	506, 508, Cl izotopy
137	1-(7-aminothienol[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	493, 495, Cl izotopy
138	4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on	506, 508, Cl izotopy
139	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-chinolin-6-ylmethylpiperazin-2-on	472, 474, Cl izotopy
140	7-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-1H-chinolin-2-on	488, 490, Cl izotopy
141	(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	487, 489, Cl izotopy
142	1-(4-aminothieno[3,1-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	493, 495, Cl izotopy
143	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-ylmethyl)-piperazin-2-on	475, 477, Cl

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
144	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-isochinolin-6-ylmethylpiperazin-2-on	472, 474, Cl izotopy
145	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	487, 489, Cl izotopy
146	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(dekahydroisochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on	482, 484, Cl izotopy
147	1-(1-aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	487, 489, Cl izotopy
148	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(dekahydroisochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on	482, 484, Cl izotopy
149	1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	487, 489, Cl izotopy
150	1-(4-aminothieno[3,2-c]pyridin-3-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	493, 495, Cl izotopy
151	(+/-)-[1-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-oxo-4-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-yl]octová kyselina	536, 538, Cl izotopy
152	(+/-)-[1-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-oxo-4-thieno[2,3-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-yl]octová kyselina	536, 538, Cl izotopy
153	1-(1-aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)akryloyl]-3-(S)methoxymethylpiperazin-2-on	471, 473, Cl izotopy
154	1-(1-aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl-1-3-(S)methoxymethylpiperazin-2-on	475, 477, Cl izotopy
155	(3S)-1-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-methoxymethylpiperazin-2-on	494, 496, 498, Cl_2 izotopy
156	(3S)-1-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)akryloyl]-3-methoxymethylpiperazin-2-on	490, 492, 494, Cl_2 izotopy
157	(S)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-ethyl-1-(4-hydroxychinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on	456, 458, Cl izotopy
158	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)akryloyl]piperazin-2-on	427, 429, Cl izotopy

Následující sloučeniny se připraví z výchozí látky připravené postupem popsaným v příkladu 67 a příslušného arylmethylbromidu

25.07.00

nebo allylmethylbromidu za použití alkylační reakce s uhličitanem draselným.

Příklad	Název	m/z (M+H)
159	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(4-methoxybenzyl)piperazin-2-on	377
160	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	436, 438, Cl izotopy
161	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(5-methoxy-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	417
162	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on	469, 471, Cl izotopy
163	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on	413, 415, Cl izotopy
164	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(3,5-dibrom-4-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-2-on	601, 603, 605, Cl izotopy
165	3-[4-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-7-fluor-1H-chinolin-2-on	431
166	1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	430

Následující sloučeniny se připraví z výchozích látek připravených postupem popsaným v příkladech 66, 67, 68 a 73 a příslušného arylmethylbromidu nebo allylmethylbromidu za použití alkylační reakce s uhličitanem draselným.

Příklad	Název	m/z (M+H)
167	3-(4-bifenyl-3-ylmethyl-3-oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin	399
168	4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on	439, 441, Cl izotopy
169	1,4-bis-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	427
170	1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on	439, 441, Cl izotopy
171	1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	444, 446, Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
172	1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-piperazin-2-on	420, 422, Cl izotopy
173	1-(3-amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-piperazin-2-on	401
174	1-(3-amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	
175	1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	443
176	4-[4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	413, 415, Cl izotopy
177	4-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	413, 415, Cl izotopy
178	4-(4-cyklohexylmethyl-2-oxopiperazin-1-yl-methyl)- benzamidin	329
179	1-(1-aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	437, 439, Cl izotopy
180	1-(1-aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)methoxymethyl-piperazin-2-on	457, 459, Cl izotopy
181	4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)methylpiperazin-2-on	468
182	4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)methyl-1-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzyl]-piperazin-2-on	454
183	(S)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on	483
184	(S)-4-(S-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-methyl-piperazin-2-on	453

Příklad 185

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v v příkladu 101 ale za použití bishydrochloridu 1-(4-aminochina-

25.07.00

zolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu z příkladu 72 místo 4-(2-oxo-piperazin-1-ylmethyl)benzamidinu. Produkt se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10 % acetonitrilu ve vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny až 70 % acetonitrilu ve vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny. Příslušné frakce se spojí a lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 488, 490, (M+H). ^{1}H NMR(d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,65(s,2H), 8,80 (s, 1H), 8,30(m,2H), 8,20(s, 1H), 8,05(d, 1H), 7,60 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,50-3,20 (m, 4H).

Příklad 186

3-Chlorbenzylamid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny

K roztoku 0,10 g bishydrochloridu 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu z příkladu 72 (0,30 mmol) v 9 ml dimethylformamidu se přidá 0,09 g 3-chlorbenzylsulfamoylkatecholu (0,30 mmol) z příkladu 4, 0,08 g triethylaminu (0,75 mmol) a 1 mg dimethylaminopyridinu (0,12 mmol). Roztok se 16 hodin zahřívá na teplotu 60 °C a pak se zahustí. Surový produkt se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem s gradientem 10 % acetonitrilu ve vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny až 100 % acetonitrilu. Frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání 0,077 g sloučeniny uvedené v názvu (0,17 mmol) ve formě soli trifluoroctové kyseliny. ^{1}H NMR(d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,82 (šs,2H), 8,98(s,1H), 8,52(d,1H), 8,32(d,1H), 7,60(m,2H), 7,35(m,4H), 4,69(AB, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 461, 463, (M+H), Cl izotopy.

25.07.00

Následující sloučeniny se připraví ze sloučeniny z příkladu 72 a příslušného sulfonylchoridu za použití postupu popsaného v příkladu 101.

Příklad	Název	m/z (M+H)
187	1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on	489, 491, Cl izotopy
188	1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonyl)-piperazin-2-on	520, 522, Cl izotopy
189	4-Chlorbenzylamid 4-(4-aminochinazolin-7-yl-methyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny	460
190	1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-iso-xazol-3-yl-thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	471
191	1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(thieno-[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on	455
192	[2-(3-chlor-fenyl)ethyl]-amid 4-(4-aminochina-zolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny	
193	[2-(4-chlor-fenyl)ethyl]-amid 4-(4-aminochina-zolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny	474
194	1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonyl)piperazin-2-on	472
195	1-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-piperazin-2-on	464, 466, Cl izotopy
196	4-(3-aminobenzensulfonyl)-1-(4-aminochinazo-lin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on	413

Následující sloučeniny se připraví z výchozích látek získaných postupem popsaným v příkladech 75-88 a příslušného sulfonyl-chloridu postupem popsaným v příkladu 101.

Příklad	Název	m/z (M+H)
197	1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-3-(S)ethyl-piperazin-2-on	492, 494, Cl izotopy

Příklad	Název	m/z (M+H)
198	1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-(S)ethylpiperazin-2-on	516, 518, Cl izotopy
199	1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonyl)-3-(S)ethylpiperazin-2-on	548, 550, Cl izotopy
200	1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonyl)-3-(S)methylpiperazin-2-on	534, 536, Cl izotopy
201	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-(S)methylpiperazin-2-on	502, 504, Cl izotopy
202	(+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-methylpiperazin-2-on	502, 504, Cl izotopy
203	(+/-)-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-1-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-oxopiperazin-2-)yl]-octová kyselina	546, 548, Cl izotopy

Následující sloučeniny se připraví z výchozích látek získaných v příkladech 72 a 73 a příslušného sulfonylchloridu postupem popsaným v příkladu 101 nebo příslušné karboxylové kyseliny postupem popsaným v příkladu 123.

Příklad	Název	m/z (M+H)
204	1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-piperazin-2-on	470, 472, Cl izotopy
205	1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-on	493, 495, Cl izotopy
206	1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-on	494, 496, Cl izotopy
207	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-hydroxychinazolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on	489, 491, Cl izotopy
208	1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-on	494, 496, Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
209	1-(4-aminochinazolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	488, 490, Cl izotopy
210	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-hydroxychinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on	489, 491, Cl izotopy
211	1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-piperazin-2-on	478, 480, Br izotopy
212	1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-piperazin-2-on	434, 436, Br izotopy

Příklad 213

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on

A. t-Butylester 2-{4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,71 g t-butylesteru 2-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (2,1 mmol) z příkladu 69 v 7 ml acetonitrilu se přidá 0,60 ml triethylaminu (4,3 mmol) a pak 0,57 g 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl-chloridu z příkladu 3 (2,1 mmol). Směs se míchá přes noc a pak se zahustí do sucha. Zbytek se zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu za získání 1,2 g sloučeniny uvedené v názvu (2,1 mmol) ve formě světle žlůté pevné látky. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. 1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,80 (s,1H), 8,42 (d, 1H), 7,88 (d,1H), 7,55 (d,1H), 7,14 (d, 1H), 6,98 (d,1H), 6,41 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,98 (s,

25.07.00

2H), 3,61 (m, 4H), 1,71 (s, 9H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej), $[M+H]^+$= 537, 539, Cl izotopy.

B. 4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolor-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

2,2 ml trifluoroctové kyseliny (28,6 mmol) se při teplotě 0 °C přikape k suspenzi 1,32 g t-butylesteru 2-[4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo-[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (2,4 mmol) v 25 ml dichlormethanu. Ledová lázeň se odstaví a směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě volné báze. Surový produkt se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10 % acetonitrilu ve vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce s produktem se lyofilizují za získání 1,29 g sloučeniny uvedené v názvu (2,2 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 14,90 (šs, 1H), 12,81 (s, 2H), 9,12 (s,1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,48 (s, 4H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej), $[M+H]^+$= 437, 439, Cl izotopy.

Příklad 214

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl])-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

25.07.00

A. t-Butylester 2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,7 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,9-7,8 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 1,68 (s, 9H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej), $[M+H]^+$= 561, 563, Cl izotopy.

B. Trifluoracetát 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

^{1}H NMR(d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 14,68 (šs, 1H), 12,6 (s,1H), 9,1 (s, 1H), 8,36(d,1H), 8,29(d, 1H), 8,17(s, 1H), 8,05(d, 1H), 7,82(d, 1H), 7,56(m,2H), 6,83(s, 1H), 4,1 (s,2H), 3,84(s,2H), 3,38 (m,4H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) (M+H) 461, 463, Cl izotopy.

Příklad 215

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(5-oxy-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

0,06 g 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,13 mmol) se rozpustí ve 20 ml bezvodého dichlormethanu a přidá se 0,03 g m-chlorperoxybenzoové kyseliny a směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se zředí methylenchloridem, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí tlakově na silikagelu za eluce směsí 5-10 % methanolu v dichlormethanu a převede na sůl trifluoroctové kyseliny za získání 0,015 g sloučeniny uvedené v názvu (0,032 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,14 (šs, 1H), 8,95 (d, 1H), 7,8-7,87

25.07.00

(m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (dd,1H), 6,87 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,96 (s, 3 H), 3,49 (s, 3H). EI hmotnostní spektrum, $[M^+]$ = 474, 476, Cl izotopy.

Příklad 216

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-methyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

0,59 g 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-onu (1,28 mmol) z příkladu 214 se rozpustí ve 30 ml bezvodého dimethylformamidu a ochladí se v ledové lázni. Pak se přidá 0,061 g 60% hydridu sodného (1,53 mmol) a míchá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 83 ml methyljodidu (1,33 mmol) a směs se během 4 hodin vytemperuje na teplotě místnosti. Potom se rozloží roztokem chloridu amonného, zředí ethylacetátem a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se třikrát promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se chromatograficky tlakově čistí na silikagelu za eluce směsí 5-10 % methanolu v dichlormethanu za získání 0,31 g sloučeniny uvedené v názvu (0,65 mmol). ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,55(d,1H), 7,99(dd,1H), 7,82(m,3H), 7,49(dd,1H), 7,43 (d,1H), 6,55(s,1H), 4,75(s,2H), 3,96(s,2H), 3,52(m,4H), 3,86 (s,3H), 3,49(s,3H). Iontový sprej - hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$=477.

Následující sloučeniny se připraví z výchozích látek připravených, jak je popsáno v příkladu 69 a příslušných sulfonylchloridů postupem popsaným v příkladu 101.

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
217	4-(3-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	460
218	4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	462, 464, Cl izotopy
219	4-(6-brombenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	505
220	2-[3-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,1-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]thiofen-6-karbonitril	452
221	4-(5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	493
222	4-[2-(4-chlorfenyl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	431
223	{2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl}octová kyselina	519, 521, Cl izotopy
224	4-(5-pyridin-4-ylthiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	454
225	ethylester {2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl}octové kyseliny	547, 549, Cl izotopy
226	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl]piperazin-2-on	519, 520
227	4-(6-chlorthieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	462, 464
228	methylester {2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}octové kyseliny	
229	2-[3-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-sulfonyl]benzo[b]thiofen-5-karbonitril	452
230	4-(5-aminomethylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	456
231	2-{2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-	518, 520

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	1-yl}acetamid	
232	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl-methyl]piperazin-2-on	505
233	4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	445, 447
234	4-(1H-benzoimidazol-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	411
235	4-(6-aminomethyl-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	456
236	1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(thieno(2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on	428
237	1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on	428
238	4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethansulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	439, 441, Cl izotopy
239	4-(2-benzo[b]thiofen-2-yl-ethansulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	453
240	4-[2-(5-chlor-4-methoxythiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	467, 469
241	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on	462, 464
242	4-(6-fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on	446
243	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	462, 464, Cl izotopy
244	4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	462, 464, Cl matrice
245	methylester {2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-pyrrolo-[2,3-c]pyridin-1-yl}octové kyseliny	533, 535, Cl izotopy
246	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	461, 463, Cl izotopy

25.07.00

Příklad 247

1-(4-Amino-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on

A. t-Butylester (2-chlorpyridin-4-yl)karbamové kyseliny

K roztoku 4,0 g 2-chlorpyridinylaminu (30,9 mmol) a 6,74 g BOC-anhydridu (30,9 mmol) ve 28 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti rychle přidá 61,7 ml 1,0M roztoku NaHMDS v tetrahydrofuranu. Reakční směs se na 1 hodinu ochladí v lázni vody a ledu (0 °C) a pak se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Viskózní směs se zahustí ve vakuu a zředí ethylacetátem a zředěným roztokem chloridu amonného. Organická vrstva se promyje 0,1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, pak se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1 % methanolu v dichlormethanu za získání 5,57 g sloučeniny uvedené v názvu (24,4 mmol) ve formě žluté pevné látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,18 (d,1H), 7,48 (d,1H), 7,11-(dd,1H), 1,60 (s,9H). EI hmotnostní spektrum $[M]^+$ = 228.

B. t-Butylester (2-chlor-3-jodpyridin-4-yl)karbamové kyseliny

36,3 ml 1,7M roztoku t-butyllithia v pentanu se po kapkách přidá při teplotě -78 °C v atmosféře argonu k roztoku 6,00 g t-butylesteru (2-chlorpyridin-4-yl)karbamové kyseliny (26,2 mmol) v 46 ml tetrahydrofuranu. Žlutooranžový roztok se míchá 2 hodiny při teplotě -78 °C a pak se vytemperuje na 1 hodinu na teplotu -40 °C. Potom se opět ochladí na teplotu -78 °C a pak se po kapkách přidá 15,65 g jodu ve 49 ml tetrahydrofuranu

25.07.00

(61,7 mmol). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě -78 °C a pak 30 minut při teplotě -10 °C. Směs se pak rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného, zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem chloridu amonného, nasyceným roztokem thiosíranu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1-2 % methanolu v dichlormethanu. Získá se 7,96 g sloučeniny uvedené v názvu (22,5 mmol) ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,14 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,32 (šs, 1H), 1,60 (s, 9H). EI hmotnostní spektrum $[M]^+$=354, 356, Cl izotopy.

C. Benzylester 4-(4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-3-oxo-ylperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 5,66 g t-butylesteru 2-(4-benzyloxykarbonyl-2-oxo-piperazin-1-ylmtheyl)-4-chlorpyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (11,3 mmol, připraví se stejně jako v předchozím popisu) v 10 ml dichlormethanu se přidá 10 ml trifluoroctové kyseliny. Roztok se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1-5 % methanolu v dichlormethanu za získání 3,81 g sloučeniny uvedené v názvu (9,56 mmol) ve formě žluté pěny. ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,43 (šs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,38 (s, 5H), 7,18 (d,1H), 6,51 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,50 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) $[M+H]^+$= 399, 401, Cl izotopy.

25.07.00

D. Benzylester 4-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 3,81 g benzylesteru 4-(4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (9,56 mmol) ve 32 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá 0,96 g práškového hydroxidu sodného (23,9 mmol) a pak 0,32 g nBu_4NHSO_4 (0,96 mmol) a pak 1,8 ml benzensulfonylchloridu (14,1 mmol). Výsledná suspenze se míchá 3,5 hodiny a pak se zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1-5 % methanolu v dichlormethanu za získání 5,06 g sloučeniny uvedené v názvu (9,38 mmol). ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (s, 5H), 6,50 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,51 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) $[M+H]^+$= 539, 541, Cl izotopy.

E. 1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

K roztoku 5,06 g benzylesteru 4-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (9,38mmol) ve 134 ml acetonitrilu se při teplotě 0 °C přidá 2,7 ml TMSI (19,0 mmol). Reakční směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se 5 hodin. Pak se zahustí do sucha a červený zbytek se dvakrát zředí methanolem a dvakrát zahustí do sucha. Směs se zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí do sucha. Zbytek se chromato-

25.07.00

graficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1-5 % methanolu v dichlormethanu za získání 0,70 g sloučeniny uvedené v názvu (1,74 mmol) a 3,58 g nezreagované výchozí látky (6,64 mmol). ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,20(d,1H), 7,93(d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,18 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) $[M+H]^+$= 405, 407, Cl izotopy.

F. 1-(4-Amino-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on

Směs 0,56 g bezvodého octanu amonného (7,2 mmol), 0,45 g fenolu (4,8 mmol) a 0,31 g 1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-onu (0,48 mmol, připraveného jak je popsáno výše) se 3,5 dne zahřívá na teplotu 100 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti a surový produkt se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10 % acetonitrilu vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce s produktem se lyofilizují za získání 1,29 g sloučeniny uvedené v názvu (2,2 mmol) ve formě pevné bílé látky (22,4 mg, 0,038 mmol). ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 12,40 (šs, 1H), 12,00 (šs, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,02 (šs, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,89 (d,1H), 6,81 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,40 (m, 4H). LR-FAB hmotnostní spektrum $[M+H]^+$= 476,478.

Příklad 248

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl-5-(±)hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

25.07.00

A. t-Butylester 2-{4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-2-(±)hydroxymethyl-6-oxopiperazin-1-ylmethyl}-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,04 g t-butylesteru 2-{4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-2-(±)methoxykarbonyl-6-oxopiperazin-1-ylmethyl}-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (0,07 mmol, připraví se z t-butylesteru 2-(2-(±)methoxykarbonyl-6-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny z příkladu 71 a 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonylchloridu z příkladu 3 za použití postupu popsaného v příkladu 214, část A) ve 3 ml methanolu Part A) ve 3 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá 0,005 g natriumborohydridu (0,13 mmol). Reakční směs se míchá 6 hodin a pak se rozloží vodou a zahustí ve vakuu. Získá se 0,04 g surového produktu, který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

B. 4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-(±)hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on

K roztoku 0,04 g t-butylesteru 2-{4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-2-(±)hydroxymethyl-6-oxopiperazin-1-yl-methyl}-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny ve 4,2 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá 1,8 ml trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se míchá 4 hodiny, pak se zahustí a zbytek se čistí HPLC nareverzní fázi za eluce gradientem 10 % acetonitrilu ve vodě s 0,1 % trifluoroctové kyseliny až 100 % acetonitrilu. Frakce obsahující příslušný produkt se lyofilizují. ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,10(s,1H), 8,46(d,1H), 7,82(d,1H), 7,50(d,1H) 7,43(d,1H), 7,14(d,1H), 7,01 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,12 (šs, 1H), 4,80 (AB, 2H), 3,98 (d, 2H, 3,90 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 4H). APCI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$= 467,469.

25.07.00

Následující sloučeniny se připraví z výchozích látek získaných postupy popsanými v příkladech 69, 70 a 71 a příslušných sulfonylchloridů postupem popsaným v příkladu 101.

Příklad	Název	m/z (M+H)
249	methylester 1-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-(±)karboxylové kyseliny	519, 521, Cl izotopy
250	methylester 1-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-(±)karboxylové kyseliny	495, 497, Cl izotopy
251	1-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-(±)karboxylová kyselina	505, 507, Cl matrice
252	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-(±)hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	491, 493, Cl matrice

Následující opticky čisté enantiomery se získají za použití chirálního rozdělení na preparativní koloně CHIRACEL OD.

Příklad	Název	% ee	m/z (M+H)
253	methylester 1-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl1-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-(±)karboxylové kyseliny	99 % (-)	495, 497, Cl izotopy
254	methyl ester 1-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-(±)-karboxylové kyseliny	95 % (+)	495, 497, Cl izotopy

Příklad 255

4-[2-(5-Chlorthifen-2-yl)ethensulfonyl]-6-(R)hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

25.07.00

A. 6-(R)-(t-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

K roztoku 0,025 g t-butylesteru 2-{2-(R)-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-oxopiperazin-1-ylmethyl}-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (0,037 mmol) v 0,5 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá 0,15 ml trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se míchá 2 hodiny a pak se zahustí do sucha. Zbytek se zředí dichlormethanem, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a zahustí ve vakuu. Získá se 0,019 g (0,033 mmol) surového produktu, který se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

B. 4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonnyl-6-(R)hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on

K roztoku 0,019 g 6-(R)-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,033 mmol) v 0,5 ml tetrahydrofuranu se přidají 3 ml ledové octové kyseliny 92 ml tetrabutylamoniumfluoridu (0,092 mmol). Výsledný roztok se míchá 4 hodiny, pak se zahustí ve vakuu a surový produkt se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny až 100 % acetonitrilu. Frakce obsahující příslušný produkt se lyofilizují za získání 0,009 g sloučeniny uvedené v názvu (0,016 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 14,50 (šs, 1H), 12,60 (šs,1H), 9,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,63 (d, 2H), 3,70-3,90 (AB, 2H), 3,75 (m,

25.07.00

1H), 3,21 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej), $[M+H]^+$ = 467, 469, Cl izotopy.

Následující sloučeniny se připraví z výchozích látek získaných, jak je popsáno v příkladech 69, 70 a 71 a příslušného sulfonylchloridu postupem popsaným v příkladu 101.

Příklad	Název	m/z (M+H)
256	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(R)hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	491, 493
257	methylester 4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-(±)karboxylové kyseliny	495, 497, Cl izotopy
258	methylester 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-(±)karboxylové kyseliny	519, 521, Cl izotopy
259	4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-(±)karboxylová kyselina	481, 483, Cl izotopy
260	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-(±)karboxylová kyselina	505, 507, Cl izotopy
261	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(±)hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	491, 493, Cl izotopy
262	4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-(±)hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	467, 469, Cl matrice
263	amid 4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-(±)karboxylové kyseliny	504, 506, Cl izotopy
264	4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	481, 483
265	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-(S)methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	505, 507
266	4-(5´-chlor-[2,2´]bithiofenyl-5-sulfonyl)-3-(S)methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	537, 539
267	4-[2-(4-chlor-fenyl)ethensulfonyl]-3-(S)methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-	475, 477

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	2-ylmethyl)piperazin-2-on	

Příklad 268

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on

K roztoku 1,84 g bishydrochloridu 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (5,73 mmol) z příkladu 72 ve 20 ml dimethylformamidu se přidá 1,5 g 2-brommethyl-6-chlor-benzo-[b]thiofenu z příkladu 5 (5,73 mmol) a 4,0 g uhličitanu draselného (28,7 mmol). Roztok se míchá 16 hodin a pak se zředí vodou a okyselí trifluoroctovou kyselinou. Produkt se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny až 50 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny. Frakce obsahující příslušný produkt s spojí a lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. 1H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,78 (šs, 3H), 8,82 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,80 (m, 2H).

Příklad 269

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on

Směs 50 mg 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,15 mmol) z příkladu 72 a 30,5 mg 6-chlor-2-chlormethyl-benzimidazolu (0,15 mmol) a 083 mg uhličitanu draselného (0,6 mmol) ve 2 ml dimethylformamidu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se pak čistí HPLC na reverzní fázi ve

25.07.00

směsi acetonitrilu, vody a trifluoroctové kyseliny za získání 25 mg soli trifluoroctové kyseliny 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-onu ve formě pevné látky. ^{1}H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,69(s,1H), 8,33(d,1H), 7,79(s,1H), 7,75-7,69(m,3H), 7,57-7,54(m,1H), 4,86 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,99 (m, 2H). Hmotnostní spektrum m/z 422 (M+H).

Příklad 270

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzothioazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on

K roztoku 76 mg 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,23 mmol) z příkladu 72 ve 2 ml dimethylformamidu se přidá 127 mg uhličitanu draselného (0,92 mmol) a pak 50 mg 6-chlor-2-chlormethylbenzothiazolu připraveného podle B.L. Mylari, Synthesis Comm. 1989, 16, 2921; 0,23 mmol. Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Pak se filtrací odstraní nerozpuštěný uhličitan draselný a filtrát se čistí HPLC na reverzní fázi ve směsi 10-100 % acetonitrilu ve vodě. Získá se požadovaný produkt ve formě pevné bílé látky s teplotu tání 123-126 °C. $C_{21}H_{19}ClN_6OS$ hmotnostní spektrum m/z: 439, 441. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{19}ClN_6OS\ 2CF_3COOH$: C 45,02; H 3,17 N; 12,60. Nalezeno C 44,15; H 3,19; N 11,79.

Příklad 271

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzooxazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on

100,0 mg (7 %) požadovaného produktu se izoluje ve formě pevné bílé látky. $C_{21}H_{19}ClN_6O_2$ hmotnostní spektrum m/z: 423, 425.

25.07.00

Příklad 272

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzothioazol-2-ylmethyl)-piperazin-2-on

Získá se 19,0 mg požadovaného porduktu (12 %) ve formě pevné bílé látky. $C_{21}H_{19}ClN_6OS$ hmotnostní spektrum m/z: 438, 440. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{19}ClN_6OS\ 2CF_3COOH$: C 45,02; H 3,17; N 12,60. Nalezeno C 43,35; H 3,26;N 12,65.

Příklad 273

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-7-chlor-1H-chinolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 268, ale použije se 3-brommethyl-7-chlor-1H-chinolin-2-on z příkladu 8 místo 2-brommethyl-6-chlorbenzo[b]thiofenu. Produkt se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10-50 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny. Frakce obsahující příslušný produkt se spojí a lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. ^1H NMR (d_6-dimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,18 (šs, 1H), 9,75 (m,1H), 8,86 (s,1H), 8,40 (m,1H), 8,11 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,37 (m,1H), 4,80 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,30 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (iontový sprej) m/z 449, (M+H).

Příklad 274

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)piperazin-2-on

A. 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl-4-(3-chlor-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-ylmethyl)-piperazin-2-on

25.07.00

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 268 za použití 6-brommethyl-3-chlor-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indolu z příkladu 16 místo 2-brommethyl-6-chlor-benzo[b]thiofenu. Surový materiál se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10-80 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny. Frakce obsahující příslušný produkt se spojí a lyofilizují za získání pevné bílé látky. ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,75 (šs, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,40 (d,1H), 7,64 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (d,1H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).

B. 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-yl-methyl)piperazin-2-on

K roztoku 31 mg ditrifluoracetátu 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-yl-methyl)piperazin-2-onu (0,04 mmol) ve 2 ml methanolu se přidá 0,3 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Roztok se 3 hodiny zahřívá na teplotu 100 °C, pak se zředí směsí vody a acetonitrilu a neutralizuje se trifluoroctovou kyselinou. Surový materiál se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10-60 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny. Frakce obsahující příslušný produkt se spojí a lyofilizují za získání 21 mg sloučeniny uvedené v názvu (0,03 mmol) ve formě pevné bílé látky. 1H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,71 (šs, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,30-3,10 (m, 8H). ESI hmotnostní spektrum. $[M+H]^+$=421, 423; Cl izotopy.

Příklad 275

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)allyl]piperazin-2-on

25.07.00

K roztoku 100 mg bishydrochloridu 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,31 mmol) z příkladu 72 ve 3 ml dimethylformamidu se přidá 73 mg 2-(3-brom-(E)propenyl)-5-chlorthiofenu (0,31 mmol) připraveného podle příkladu 17 a 0,21 g uhličitanu draselného (1,54 mmol). Roztok se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí směsí voda/acetonitril a neutralizuje trifluoroctovou kyselinou. Surový materiál se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10-60 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny. Frakce obsahující příslušný produkt se spojí a lyofilizují za získání 80 mg sloučeniny uvedené v názvu (0,12 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,76 (šs, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,05 (dt, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$=414,416 (Cl izotopy). Elementární analýza $C_{20}H_{20}ClN_5OS \cdot 2CF_3COOH \cdot 1,1H_2O$.

Příklad 276

Ditrifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)but-2-(E)-enyl]-piperazin-2-onu

^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,70 (šs, 2H), 8,82 (s,1H), 8,40 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 5,88 (t, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,09 (s, 3H). EI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$= 427, 429 (Cl izotopy).

Příklad 277

Ditrifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-2-methyl-(E)-allyl]piperazin-2-onu

25.07.00

^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,80 (šs, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,70 (šs, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,30 (šs, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 1,99 (s, 3H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$=428,430 (Cl izotopy).

Příklad 278

1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromfuran-2-yl)-(E)allyl]piperazin-2-on

K roztoku 50 mg 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,20 mmol) z příkladu 72 ve 3 ml acetonitrilu se přidá 43 mg 3-(4-bromfuran-2-yl)-(E)propenalu (0,22 mmol) připraveného podle příkladu 18, 2 kapky kyseliny octové a 62 mg natrium-triacetoxyborohydridu (0,29 mmol). Roztok se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí směsí voda/acetonitril a surový materiál se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10-80 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny. Frakce obsahující příslušný produkt se spojí a lyofilizují za získání 48 mg sloučeniny uvedené v názvu (0,07 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,75 (šs, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,95 (s,1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,19 (dt, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,28 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum $[M+H]^+$ = 441, 443 (Br izotopy).

Příklad 279

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-methoxypyridin-3-yl)-(E)-allyl]piperazin-2-on

Do roztoku 100 mg 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,39 mmol) z příkladu 72 ve 2 ml acetonitrilu se zavádí plynný dusík. Po 5 minutách se přidá 75 mg 3-(6-methoxypyridin-

25.07.00

3-yl)-(E)allylesteru octové kyseliny (0,36 mmol, připraveného podle příkladu 19) ve 2 ml acetonitrilu, katalytické množství octanu palladnatého, katalytické množství trifenylfosfinu, 2 ml vody a 0,5 ml triethylaminu. Směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu 80 °C, pak se ochladí, filtruje a zahustí ve vakuu. Surový materiál se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10-60 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny. Frakce obsahující příslušný produkt se spojí a lyofilizují za získání 44 mg sloučeniny uvedené v názvu (0,07 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,86 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,3 2 (dt, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,53 (m, 4H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 405.

Příklad 280

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)allyl]-4-oxypiperazin-2-on

K roztoku 0,60 g ditrifluoracetátu 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)allyl]-piperazin-2-onu (0,94 mmol) připraveného podle příkladu 275 v 25 ml dichlormethanu se přidá 0,30 g m-chlorperoxybenzoové kyseliny (0,96 mmol, 55% čistota). Směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se zahustí ve vakuu. Surový materiál se čistí HPLC na reverzní fázi s gradientem 10-60 % acetonitrilu ve vodě s 0,01 % trifluoroctové kyseliny. Frakce obsahující příslušný produkt se spojí a lyofilizují za získání 0,5 mg sloučeniny uvedené v názvu (0,5 mg, 0,76 mmol) ve formě pevné bílé látky. ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-d_6, 300 MHz) δ 9,68 (šs, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,17 (d, 1H),

25.07.00

7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,17 (dt, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,50 (AB, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,60 (m, 1H). ESI hmotnostní spektrum, $(M+H)^+$=430,432 (Cl izotopy). Elementární analýza ($C_{20}H_{20}ClN_5O_5S \cdot 2CF_3COOH \cdot 1,4H_2O$) C,H,N.

Příklad 281

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-prop-2-inyl]piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 275 za použití 2-(3-bromprop-1-inyl)-5-chlorthiofenu (připraveného podle postupu popsaného v příkladu 20) místo 2-(3-brom-(E)-propenyl)-5-chlorthiofenu. Surová látka se čistí pomocí RP-HPLC za eluce gradientem směsi 10 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 70 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se spojí a lyofilizují za získání sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,77 (šs, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,85 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$=412, 414 (Cl izotopy).

Příklad 286

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]-piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 278 za použití 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propionaldehydu (příklad 28, část A) místo 3-(4-bromfuran-2-yl)-(E)-propenalu. Surová látka se čistí pomocí RP-HPLC za eluce gradientem

25.07.00

směsi 10 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 60 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Příslušné frakce obsahující produkt se smísí a lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,77 (šs, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 1,96 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 416, 418 (Cl izotopy).

Příklad 283

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-prop-2-inylpiperazin-2-on

A. 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-prop-2-inylpiperazin-2-on

0,29 g Propargylbromidu (1,95 mmol) se při teplotě místnosti přidá k roztoku obsahujícímu 0,5 g 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (1,95 mmol) (příklad 72) a 0,40 g uhličitanu draselného (2,93 mmol) v 10 ml dimethylsulfoxidu. Po 15 minutách se reakční směs extrahuje mezi 100 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 ml dichlormethanu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se potom nasytí chloridem sodným a extrahuje se třikrát 50 ml chloroformu. Spojené organické fáze se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (dichlormethan až 10 % methanol/dichlormethan) za získání 390 mg (68 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ 2,68(m, 1H), 3,13-3,37 (m, 6H), 4,07 (app kv, J = 5,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,72 (šs, 2H), 8,14 (d, J =

25.07.00

8,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 296 (M+H).

Příklad 284

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-bifenyl-2-ylprop-2-inyl)-piperazin-2-on

Roztok obsahující 50 mg 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-prop-2-inylpiperazin-2-onu (0,17 mmol) (příklad 283), 44 mg 2-brombifenylu (0,19 mmol), 69 mg triethylaminu (0,68 mmol), 6 mg $(Ph_3P)_4PdCl$ (0,008 mmol) a 1 mg jodidu měďného (0,005 mmol) v 2 ml bezvodého dimethylformamidu se 1 hodinu zahřívá na 80 °C. Reakční směs se ochladí na 50 °C a rozpouštědlo se 16 hodin odstraňuje v proudu dusíku. Surový zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (dichlormethan až 10 % methanol/dichlormethan) za získání bezbarvé gumy, která se trituruje ethanolem za získání 4 mg (5 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 3,03(s,2H), 3,14(m,2H), 3,31 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,21-7,55 (m, 11H), 7,76 (šs, 2H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (jontově sprejové): m/z 448 (M+H).

Příklad 285

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on

A. t.butylester (3-{3-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-prop-1-inyl}-pyridin-4-yl)-karbamové kyseliny

Roztok obsahující 100 mg 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-prop-2-inylpiperazin-2-onu (0,34 mmol) (příklad 283), 108 mg t-butylesteru (3-jodpyridin-4-yl)karbamové kyseliny (příklad 69,

25.07.00

Part B) (0,34 mmol), 140 mg triethylaminu (1,36 mmol), 12 mg $(Ph_3P)_4PdCl_2$, (0,017 mmol) a 2 mg jodidu měďného (0,01 mmol) v 5 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti. Po 5 hodinách se reakční směs zředí 50 ml ethylacetátu a 50 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje 25 ml ethylacetátu a spolené organické fáze se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří. Surový zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (dichlormethan až 10 % methanol/dichlormethan) za získání 59 mg (36 %) SC34 ve formě bezbarvého oleje.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 1,49 (s, 9H), 2,84 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,19 (šs, 2H), 7,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,58 (s, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 488 (M+H).

B. terc.butylester 2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

37 mg 1,8-Diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu (0,24 mmol) se přidá k suspenzi obsahující 59 mg t-butylesteru (3-{3-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-prop-1-inyl}pyridin-4-yl)karbamové kyseliny (0,12 mmol) v 5 ml bezvodého acetonitrilu a směs se zahřívá na 50 °C. Přidá se 1 ml dimethylformamidu aby došlo k rozpuštění a homogenní roztok se udržuje 5 hodin při 50 °C. Reakční směs se zředí 50 ml ethylacetátu a 50 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 25 ml ethylacetátu a spojené organické fáze se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří se za získání 50 mg produktu ve formě surové pevné látky, která se použije přímo, bez dalšího čištění.

25.07.00

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 1,64 (s, 9H), 2,78 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,24 (šs, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,77 (s, 1H) ppm.

C. 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

K roztoku obsahujícímu 50 mg terc.butylesteru 2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (0,12mmol) v 5 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá 1 ml kyseliny trifluoroctové. Po 16 hodinách se reakční směs odpaří do sucha, zředí se vodou a čistí se pomocí HPLC na reverzní fázi [pufr A: voda, 0,1 hmot. % kyseliny trifluoroctové; pufr B: acetonitril, 0,1 hmot. % kyseliny trifluoroctové; gradient: 0 % B až 45 % B během 30 minut] za získání 34 mg (73 % po dvou krocích) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé, po lyofilizaci, pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 2,77 (s,3H), 3,23 (s,2H), 3,31 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,00 (šs, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,84 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,73 (šs, 1H), 12,87 (s, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (jontově sprejové): m/z 388 (M+H).

Za použití postupu popsaného výše se ze sloučeniny připravené podle příkladu 72 připraví následující sloučeniny:

Příklad	Název	m/z (M+H)
286	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yloxy)ethyl]piperazin-2-on	418,420 Cl izotopy
287	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1-methyl-1H- indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	435, 437 Cl izotopy
288	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-	414, 416

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	chlorthiofen-2- yl)allyl]piperazin-2-on	Cl izotopy
289	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on	464, 466 Cl izotopy
290	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-4-methylthiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on	428, 430 Cl izotopy
291	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-benzofuranylmethyl)piperazin-2-on	422, 424 Cl izotopy
292	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-5-ylmethyl)piperazin-2-on	421, 423 Cl izotopy
293	(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	421, 423 Cl izotopy
294	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5,7-dichlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	455, 457 Cl izotopy
295	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	421, 423 Cl izotopy
296	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-p-tolylprop-2-inyl)piperazin-2-on	386
297	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-m-tolyl-prop-2-inyl)piperazin-2-on	386
298	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)prop-2-inyl]piperazin-2-on	406, 408 Cl izotopy
299	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)prop-2-inyl]piperazin-2-on	406, 408 Cl izotopy
300	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(2-chlorfenyl)prop-2-inyl]piperazin-2-on	406
301	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-bifenyl-4-yl-prop-2-inyl)piperazin-2-on	448
302	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4,5-dibromthiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on	536, 538, 540 Br_2 izotopy
303	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-bifenyl-3-ylprop-2- inyl)piperazin-2-on	448
304	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(2,5-dichlorthiofen-3-yl)-prop-2-inyl]piperazin-2-on	446, 448 Cl izotopy
305	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)propyl]piperazin-2-on	410, 412 Cl izotopy
306	1,4-Bis-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on	415
307	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	388
308	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-nitrothiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on	425
309	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-	409,4011

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	chlorpyridin-3-yl)allyl]piperazin-2-on	Cl izotopy
310	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[3,2- c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	388
311	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)allyl]piperazin-2-on	414, 416 Cl izotopy
312	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromfuran-2-yl)allyl]-piperazin-2-on	442, 444 Cl izotopy
313	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(5-methylthiofen-2-yl)penta-2,4-dienyl]piperazin-2-on	420
314	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-5-ylmethyl)piperazin-2-on	438, 440 Cl izotopy
315	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-methyl-thiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on	394
316	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-methoxythiofen-2-yl)ally]piperazin-2-on	410
317	4-(1-Amino-7-chlor-isochinolin-3-ylmethyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on	448, 450 Cl izotopy
318	2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-N-(5-chlorthiofen-2-yl)-acetamid	431
319	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3- ylmethyl)piperazin-2-on	433, 435 Cl izotopy
320	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(3-chlorfenyl)-2-(S)-hydroxyethyl]piperazin-2-on	412, 414 Cl izotopy
321	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(3-chlorfenylsulfanyl)ethyl]piperazin-2-on	428, 430 Cl izotopy
322	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-methylen-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-11 6-benzo[b]thiofen-3-yl)-piperazin-2-on	470
323	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-nitrofenyl)allyl]piperazin-2-on	419
324	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-6-ylmethyl)piperazin-2-on	438, 440 Cl izotopy
325	2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]- N-(4-chlorfenyl)acetamid	425, 427 Cl izotopy
326	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[1-(4-chlorfenyl)pyrrolidin-3-yl]piperazin-2-on	437, 439 Cl izotopy
327	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethyl]piperazin-2-on	402, 404 Cl izotopy
328	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)propyl]piperazin-2-on	410, 412 Cl izotopy
329	2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)-akrylová kyselina	452, 454 Cl izotopy
330	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlor-1-	449, 451

Příklad	Název	m/z (M+H)
	hydroxyisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on	Cl izotopy
331	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-naftalen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	432, 434 Cl izotopy
332	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-isochinolin-3-ylmethylpiperazin-2-on	399
333	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[1-(3-chlorfenyl)pyrrolidin-3-yl]-piperazin-2-on	437, 439 Cl izotopy
334	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1,7-dichlorisochinolin-3-ylmethyl)-piperazin-2-on	467, 469 Cl izotopy
335	4-(2-Amino-7-chlorchinolin-3-ylmethyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on	448, 450 Cl izotopy
336	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	438, 440 Cl izotopy
337	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(4-chlorfenylsulfanyl)ethyl]piperazin-2-on	428, 430 Cl izotopy
338	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(6-chlor benzo[b]thiofen-2-yl)ethyl]piperazin-2-on	452, 454 Cl izotopy
339	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(4-chlorfenoxy)- ethyl]piperazin-2-on	412, 414 Cl izotopy
340	2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-6-chlor-4H-benzo[1,4]-thiazin-3-on	469, 471 Cl izotopy
341	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2,7-dichlorchinolin-3- ylmethyl)piperazin-2-on	467, 469 Cl izotopy
342	ethylester 2-[[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl](4-chlorfenyl)-methyl]akrylové kyseliny	480, 482 Cl izotopy
343	ethylester 2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)akrylové kyseliny	480, 482 Cl izotopy
344	1-(4-Amino-chinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)allyl]piperazin-2-on	408, 410 Cl izotopy
345	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)allyl]piperazin-2-on	408, 410 Cl izotopy
346	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-brom-thiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on	458, 460 Br izotopy
347	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-brom-thiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on	458, 460 Br izotopy
348	3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-7-fluor-1H-chinolin-2-on	433
349	3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-6-chlor-1H-chinoxalin-2-on	450, 452 Cl izotopy
350	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	436, 438 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
351	2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1- ylmethyl]-6-chlor-3H-chinazolin-4-on	492, 494 Cl izotopy
352	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-thiofen-2-yl- propyl)piperazin-2-on	382
353	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorchinolin-3- ylmethyl)piperazin-2-on	432, 434 Cl izotopy
354	3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-5,7-dichlor-1H-chinolin-2-on	483, 485 Cl izotopy
355	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6,7-dichlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	472, 474 Cl_2 izotopy
356	3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-5-chlor-1H-chinolin-2-on	449, 451 Cl izotopy
357	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-[2,3']bithiofenyl-5´-ylmethyl)piperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy
358	4-(6-Aminobenzo[blthiofen-2-ylmethyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on	419
359	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorchinolin-6- ylmethyl)piperazin-2-on	433, 435 Cl izotopy
360	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-brom-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	466, 468 Br izotopy
361	1-(4-Amino)chinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-nitrobenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	449
362	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(3-chlorfenyl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on	464, 466
363	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-3-methoxybenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	468, 470 Cl izotopy
364	3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-6-chlor-1H-chinolin-2-on	449, 451 Cl izotopy
365	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-trifluormethyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	456
366	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-methyl-[2,2´]bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on	450
367	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	418
368	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-3,3'-dimethyl-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-piperazin-2-on	498, 500 Cl izotopy
369	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3,5-dibrom-4-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-2-on	602, 604, 606 Br_2 izotopy
370	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	418

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
371	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-methyl-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	418
372	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlor-benzo[blthiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	438, 440 Cl izotopy
373	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-3'-methyl[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)pipe-razin-2-on	484, 486 Cl izotopy
374	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-benzo-imidazol-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	388
375	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-brom-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-piperazin-2-on	514, 516 Br izotopy
376	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-oxazol-2-ylmethyl]piperazin-2-on	473
377	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5,6-di-chlorbenzo[blthiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	472,474 Cl izotopy
378	1-(4-Amino-chinazolin-7-ylmethyl)-4-(4,5-di-chlorbenzo[blthiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	472, 474 Cl izotopy
379	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzoxazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	423, 425 Cl izotopy
380	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-5-fluorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	456, 458 Cl izotopy
381	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-chlor-5-fluorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	456, 458 Cl izotopy
382	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-3-methyl[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)pipera-zin-2-on	484, 486 Cl izotopy
383	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-thieno[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	439, 441 Cl izotopy
384	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5,6-di-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	456
385	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-benz-oxazol-2-yl-benzyl)piperazin-2-on	464
386	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(4-chlorfenyl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on	464, 466 Cl izotopy
387	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	402
388	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2,2']-bithiofenyl-5-ylmethylpiperazin-2-on	435
389	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-fluor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	422

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
390	1-(4-Aminochinazoiin-7-ylmethyl)-4-(6-fluorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	422
391	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(1-methyl-5-trifluormethyl-1H-pyrazol-3-yl)thiofen-2-ylmethyl]-piperazin-2-on	501
392	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3,4-dimethylthieno[2,3-b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	438
393	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	452, 454 Cl izotopy
394	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	452, 454 Cl izotopy
395	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)thiofen-2-ylmethylpiperazin-2-on	502
396	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(3-nitrofenyl)furan-2-ylmethyl]-piperazin-2-on	459
397	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorthieno[3,2-b]pyridin-6-ylmethyl)piperazin-2-on	439, 441 Cl izotopy
398	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(4-methoxyfenyl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on	460
399	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-hydroxy-2-pyridin-2-ylpyrimidin-5-ylmethyl)piperazin-2-on	443
400	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-fluorfenoxy)- benzyl]-piperazin-2-on	458
401	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(4-chlorfenyl)thiazol-4-ylmethyl]piperazin-2-on	465, 467 Cl izotopy
402	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-brombenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	482, 484 Br izotopy
403	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-benzo[b]-thiofen-2-ylmethylpiperazin-2-on	404
404	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy
405	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)piperazin-2-on	488
406	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-bifenyl-4-ylmethylpiperazin-2-on	423 (M+)
407	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-naftalen-2-ylmethylpiperazin-2-on	397 (M+)
408	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-3-ylmethyl)piperazin-2-on	438, 440 Cl izotopy
409	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-	438, 440

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	thieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	(M^+) Cl izotopy

Příklad 410

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 123 za použití bishydrochloridu 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (příklad 72) místo bistrifluoracetátu 4-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidinu.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,77 (šs, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,33, 4,15 (m, 2H, rotamery), 3,70 (m, 2H), 3,49 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 456, 458 (Br izotopy).

Za použití způsobu popsaného výše se ze sloučeniny podle příkladu 72 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
411	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-chlorthiofen-2-karbonyl)-piperazin-2-on	402, 404 Cl izotopy
412	4-[3-(3-Amino-4-chlorfenyl)-(E)-akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on	437, 439 Cl izotopy
413	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-karbonyl)-piperazin-2-on	435, 437 Cl izotopy
414	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]piperazin-2-on	432, 434 Cl izotopy
415	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on	472, 474 Cl izotopy
416	{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny	459, 461 Cl izotopy
417	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-	428, 430

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on	Cl izotopy
418	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-karbonyl)piperazin-2-on	435, 437 Cl izotopy
419	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlor benzo(bithiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on	478, 480 Cl izotopy
420	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-brom-thiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on	472, 474 Br izotopy
421	{2-[4-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-1-methyl-2-oxo-ethyl}amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny	473, 475 Cl izotopy
422	{3-[4-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-3-oxopropyl}amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny	473, 475 Cl izotopy
423	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]piperazin-2-on	426, 428 Cl izotopy
424	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlor-2-methylfenoxy)acetyl]piperazin-2-on	440, 442 Cl izotopy
425	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-karbonyl)piperazin-2-on	484, 486 Cl izotopy
426	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)propionyl]piperazin-2-on	430, 432 Cl izotopy
427	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)-(E)-akryloyl-1-piperazin-2-on	422, 424 Cl izotopy
428	N-[2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-1-(5-chlorthiofen-2-ylmethyl)-2-oxoethyl-1-benzamid	428, 430 Cl izotopy
429	N-[1-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-karbonyl]-2-(5-chlorthiofen-2-yl)-vinyl]benzamid	549, 550 Cl izotopy
430	N-[1-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-karbonyl]-2-(5-chlorthiofen-2-yl)-vinyl]acetamid	485, 487 Cl izotopy
431	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on	422, 424 Cl izotopy
432	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yl)acetyl]piperazin-2-on	415, 417 Cl izotopy
433	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-karbonyl)piperazin-2-on	451, 453 Cl izotopy
434	2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karbonyl]-6-chlor-4H-benzo[1,4]thiazin-3-on	483, 484 Cl izotopy
435	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-yl)acetyl]piperazin-2-on	466, 468 Cl izotopy

25.07.00

Příklad 436

4-chlorbenzylamid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny.

K roztoku 25 mg 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,097 mmol) (příklad 72) v 1 ml dimethylformamidu se přidá 22 mg 4-chlorbenzylisokyanátu (0,13 mmol, připraveného podle postupu popsaného v příkladu 37). Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se roztok odpaří. Surový produkt se čistí pomocí RP-HPLC za eluce gradientem směsi 10 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se spojí a lyofilizují za získání 36 mg sloučeniny uvedené v názvu (0,067 mmol) ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,76(šs, 2H), 8,83 (s,1H), 8,38(d,1H), 7,64(d,1H), 7,60(s,1H), 7,34(d,2H), 7,31(m,1H), 7,26(d,2H), 4,75 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,35 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 425,427 (Cl izotopy).

Příklad 437

(5-chlorthiofen-2-ylmethyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxoipiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,18 gf (5-chlorthiofen-2-yl)octové kyseliny (1,04 mmol), připravené podle postupu popsaného v příkladu 27, v 6 ml suchého dichlormethanu se přidá 0,15 ml triethylaminu (1,04 mmol) a 0,24 ml difenylfosforylazidu (1,04 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 2,5 hodiny, potom se 2 hodiny zahřívá na 50 °C. K roztoku se přidá 0,10 g 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,41 mmol) (příklad 72) a 0,15 ml triethylaminu (1,04 mmol) a směs se zahřívá 2 hodiny na 50 °C,

25.07.00

potom se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Získaná směs se odpaří. Surový produkt se čistí pomocí RP-HPLC za eluce gradientem směsi 10 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 60 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se spojí a lyofilizují za získání 10 mg (0,02 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,69 (šs, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,77 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,38 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 431, 433 (Cl izotopy).

Příklad 438

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Směs 55 mg 5-chlorthiofen-2-karbonylazidu (0,29 mmol, připraveného podle postupu popsaného v příkladu 38) a 50 mg 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-onu (0,20 mmol) (příklad 72) v 3 ml suchého toluenu se 1 hodinu zahřívá na 105 °C. Získaná směs se odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí RP-HPLC za eluce gradientem směsi 10 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 60 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se spojí a lyofilizují za získání 35 mg (0,02 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 10,04 (s, 1H), 9,71 (šs, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,21 (s,

25.07.00

2H), 3,73 (m, 2H), 3,40 (m, 2H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 417,419 (Cl izotopy).

Podle způsobu popsaného výše se ze sloučeniny podle příkladu 72 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
439	(4-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny	417, 419 Cl izotopy
440	(5-bromthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	461, 463 Br izotopy
441	(3-amino-4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	426, 428 Cl izotopy
442	(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	455, 457 Br izotopy
443	(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	411, 413 Cl izotopy
444	(4-methoxyfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	407
445	(3,4-dichlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	445, 447 Cl_2 izotopy

Příklad 446

5-chlor-thionhen-2-ylmethylester 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,10 g 5-chlor-2-thiofenmethanolu (0,67 mmol, připraveného pomocí redukce $NaBH_4$ 5-chlor-2-thiofenkarboxaldehydu) v 6 ml dichlormethanu se přidá 0,11 g 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,67 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Potom se k roztoku přidá 0,17 g 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-onu (0,67 mmol, příklad 72) a katalytické množství DMAP a získaná směs se 18 hodin zahřívá na 35 °C. Směs se rozpustí ve směsi voda/methanol a surový produkt se čistí pomocí RP-HPLC za eluce gradientem směsi 10 % acetonitril/voda

25.07.00

(0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitril. Příslušné frakce obsahující produkt se spojí a lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ESI hmotnostní spektrum. $[M+H]^+$ = 432,434 (Cl izotopy).

Postupem popsaným výše se ze sloučenin podle přeíkladu 72 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
447	6-chlorbenzoxazol-2-ylmethylester 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	467, 469 Cl izotopy
448	1-(3-chlorfenyl)-pyrrolidin-3-ylester 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	481, 483 C, izotopy

Příklad 449

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on

K roztoku 0,06 g 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methyl-piperazin-2-onu (příklad 80) (0,2 mmol) v 2 ml dimethylformamidu se přidá 0,052 g 3-brommethyl-7-chlorisochinolinu (příklad 11) (0,20 mmol) 0,08 g uhličitanu draselného (0,06 mmol). Po 16 hodinách se reakční směs odpaří do sucha. Surový produkt se čistí pomocí RP-HPLC za eluce gradientem směsi 5 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 50 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Příslušné frakce obsahující produkt se spojí a lyofilizují za získání 0,06 g tristris-fluoroacetátu sloučeniny uvedené v názvu (0,08 mmol) ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,79 (šs, 2H), 9,40 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06

25.07.00

(s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 4,80 (AB, 2H), 4,72 (AB, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 1,96 (d, 3H), hmotnostní spektrum (iontově sprejové) 447, 449; (Cl izotopy). Elementární analýza $C_{28}H_{25}ClF_6N_6O_6.3CF_3COOH.0,28H_2O$, vypočteno C = 45,38 %, H = 3,35 %, N = 10,58 %; nalezeno C = 45,38, H = 3,35 %, N = 10,63 %.

Příklad 450

4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)-3-(S)-methyl-piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příklad 274 za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-onu (příklad 80).

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,79(šs,2H), 8,82(s,1H), 8,39(d,1H), 7,61(m,3H), 7,57(d,1H), 7-51 (d,1H), 7,49(d,1H), 7,10(d,1H), 7,10(d, 1H), 4,75(AB,2H), 4,57(m,1H), 4,23(m,1H), 3,97(m,1H), 3,50(m,3H), 1,65(d,3H).

ESI hmotnostní spektrum $[M+H]^+$ = 435, 437 (Cl izotopy). Elementární analýza ($C_{23}H_{23}ClN_6O.2,15TFA.0,25H_2O$)C,H,N.

Podle postupu popsaného výše se ze sloučeniny podle příkladu 80 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
451	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	428, 430 Cl izotopy
452	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	478, 480 Cl izotopy
453	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)propyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	429, 431 Cl izotopy
454	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-	435, 437 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	on	
455	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-2-enyl]-3-(S)-methyl-piperazin-2-on	442, 444 Cl izotopy
456	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2'] bithiofenyl-5-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on	483 (M^+) (EI)
457	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on	536, 538 Cl izotopy
458	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	428, 430 Cl izotopy
459	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on	446, 448 Cl izotopy
460	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(S)-methyl-piperazin-2-on	453, 455 Cl izotopy
461	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on	452, 454 Cl izotopy
462	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on	452, 454 Cl izotopy
463	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(R)-methylpiperazin-2-on	452, 454 Cl izotopy
464	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(R)-methylpiperazin-2-on	452, 454 Cl izotopy

Příklad 465

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methyl-piperazin-2-on

The sloučeniny uvedené v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 123 za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-onu (příklad 80) a 3-(4-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akrylové kyseliny (příklad 26).

25.07.00

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,74(šs,2H), 8,82(s,1H), 8,40(d,1H), 7,62(m, 5H), 7,05(d,1H), 4,92(m,1H), 4,80(m,2H), 4,73(m,1H), 4,50(m,1H), 3,40(m,2H), 1,42(m,3H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 442, 444 (Cl izotopy).

Podle postupu pospaného výše se ze sloučeniny podle příkladu 80 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
466	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	446, 448 Cl izotopy
467	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	446,448 Cl izotopy
468	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	486, 488 Br izotopy
469	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on	449, 451 Cl izotopy
470	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on	461, 463 Cl izotopy
471	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	446, 448 Cl izotopy
472	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	486, 488 Cl izotopy
473	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	440, 442 Cl izotopy
474	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlorbithiofenyl-5-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on	498, 500 Cl izotopy
475	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)but-2-enoyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	456, 458 Cl izotopy
476	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on	466, 468 Cl izotopy
477	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	442, 444 Cl izotopy

25.07.00

Příklad 478

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]-3-(S)-ethyl-piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 278 za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethylpiperazin-2-onu (příklad 77) a 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propionaldhydu (příklad 28).

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid + 1 kapka kyseliny trifluoroctové, 300 MHz) δ 9,80(šs,2H), 8,79(s,1H), 8,32(d,1H), 7,58 (m,2H), 6,88(d,1H), 6,70(d,1H), 4,72(AB,2H), 4,00(m,1H), 3,72 (m,1H), 3,48(m,2H), 3,23(m,3H), 2,72(m,2H), 1,96(m,4H), 0,98 (m,3H), hmotnostní spektrum (ionspray), m/z (M+H) = 444, 446 (Cl izotopy).

Pomocí postupu popsaného výše se ze sloučeniny podle příkladu 77 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
479	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	442, 444 Cl izotopy
480	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)but-2-enyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	456, 458 Cl izotopy
481	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	461, 463 Cl izotopy
482	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	442, 444 Cl izotopy
483	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	460, 462 Cl izotopy
484	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	466, 468 Cl izotopy
485	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	467, 469 Cl izotopy

25.07.00

Příklad 486

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-1-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 123 za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethylpiperazin-2-onu (příklad 77) a 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akrylové kyseliny (příklad 25).

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid + 1 kapka kyseliny trifluoroctové, 300 MHz) δ 9,78 (šs, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 0,88 (m, 3H), hmotnostní spektrum (ionspray), m/z, (M+H) 456, 458 (Cl izotopy). Elementární analýza, vypočteno pro $C_{22}H_{22}ClN_5O_2S.1,5C_2HF_3O_2$ %C=47,89, %H=3,78, %N=11,17; nalezeno %C=47,34, %H=4,00, %N=11,12.

Podle postupu popsaného výše se ze sloučeniny podle příkladu 77 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
487	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on	460, 462 Cl izotopy
488	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on	460, 462 Cl izotopy
489	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-akryloyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on	456, 458 Cl izotopy
490	2-(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)-acetamid	517, 519 Cl izotopy
491	(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octová kyselina	518, 520 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
492	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2,3-dichlor- benzo[b]thiofen-6-karbonyl)-(S)-3-ethylpiperazin-2-on	514, 516, 518 Cl_2 izotopy
493	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlor-benzo[b]thiofen-6-karbonyl)-(S)-3-ethylpiperazin-2-on	480, 482 Cl izotopy
494	ethylester (2-{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octové kyseliny	546, 548 Cl izotopy
495	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3,5-dichlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on	494, 496 Cl izotopy
496	methylester (2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octové kyseliny	532, 534 Cl izotopy
497	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-karbonyl)-(3S)-ethylpiperazin-2-on	463, 465
498	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlor-isochinolin-3-karbonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	475, 477 Cl izotopy
499	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	460, 462 Cl izotopy
500	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	500, 502 Br izotopy
501	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	456, 458 Cl izotopy
502	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	500, 502 Br izotopy
503	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)propionyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	458, 460 Cl izotopy
504	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[1-(4-chlorfenyl)-1H-pyrrol-2-karbonyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	489, 491 Cl izotopy
505	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenyisulfanyl)acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy
506	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)but-2-enoyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy
507	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlor-	454, 456

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	fenoxy)acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	Cl izotopy
508	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	450, 452 Cl izotopy
509	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-karbonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	463, 465 Cl izotopy
510	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)propionyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	452, 454 Cl izotopy
511	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-ethyl-4-[3-(4-methoxyfenyl)propionyl]piperazin-2-on	448
512	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on	480, 482 Cl izotopy

Příklad 513

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 123, za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-propylpiperazin-2-onu (příklad 78) a 5-chlor-2-thienyloxyoctové kyseliny (příklad 24).

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,78 (šs, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,91 (AB, 2H), 4,72 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,82 (m, 3H), hmotnostní spektrum (ionspray), m/z, 474, 476, (M+H) (Cl izotopy). Elementární analýza, vypočteno pro $C_{22}H_{22}ClN_5O_2S.C_2HF_3O_2.1,15H_2O$ %C=47,31, %H=4,52, %N=11,50; nalezeno %C=47,39, %H=4,40, %N=11,19.

Příklad 514

4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-propylpiperazin-2-on

25.07.00

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 123 za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-propylpiperazin-2-onu (příklad 78) a 3-(6-aminopyridin-3-yl)-akrylové kyseliny (příklad 36).

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,73 (šs, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,22 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,52(m, 1H), 7,39(m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,00(m, 1H), 4,78(m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,90 (m, 3H), hmotnostní spektrum (ionspray), m/z, 446, 448 (M+H), (Cl izotopy).

Podle postupu opsaného výše se ze sloučeniny podle příkladu 78 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
515	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on	508, 509, 511 Cl_2 izotopy
516	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on	474, 476 Cl izotopy
517	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on	514, 516 Br izotopy
518	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy
519	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on	468, 470 Cl izotopy
520	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on	474, 476 Cl izotopy
521	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlor-5-methoxyfenoxy)acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on	498, 500 Cl izotopy
522	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on	470, 472 cl izotopy
523	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy

25.07.00

Příklad 524

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 278 za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-onu (příklad 75) a 2-(3-brom-(E)-propenyl)-5-chlor-thiofenu (příklad 17).

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,74(šs,2H), 8,80(s,1H), 8,38(d,1H), 7,69(m,2H), 7,02 (dd,1H), 6,84(d,1H), 6,02(m,1H), 4,76(AB,2H), 3,86(m,4H), 3,30(s,3H), 3,23 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), hmotnostní spektrum (ionspray), m/z, 458, 460, (M+H) (Cl izotopy). Elementární analýza, vypočteno $C_{22}H_{24}ClN_5O_2S.2C_2HF_3O_2.1,45H_2O$ %C=43,85, %H=4,09, %N=9,83, nalezeno %C=43,92, %H=3,61, %N=9,63.

Podle postupu popsaného výše se ze sloučeniny z příkladu 75 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
525	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	465, 467
526	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yloxy)ethyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	446, 448 Cl izotopy
527	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	446, 448 Cl izotopy
528	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(R)-methoxymethylpiperazin-2-on	477, 479 Cl izotopy
529	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	477, 479 Cl izotopy
530	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	476, 478 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
531	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	482, 484 Cl izotopy

Příklad 532

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on

K roztoku 0,69 g benzylesteru 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 75) (2,29 mmol) v 9 ml dimethylformamidu se přidá 0,89 g N,N-diisopropylethylaminu (6,87 mmol), 0,76 g TBTU (2,36 mmol) a 0,40 g 5-chlor-2-thienyloxyoctové kyseliny (příklad 24) (2,08 mmol). Roztok se míchá 16 hodin. Potom se roztok odpaří. Surová látka se čistí pomocí RP-HPLC za eluce gradientem směsi 10 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Příslušné frakce obsahující produkt se spojí a lyofilizují za získání 1,0 g produktu (1,57 mmol) ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,70 (šs, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,80 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,59 (m, 3H), 3,31 a 3,2 (s, 3H rotační isomery), hmotnostní spektrum (ionspray) M+H = 476. Elementární analýza: $C_{21}H_{22}ClN_5O_4S.1,4CF_3CO_2H$ vypočteno: C=45,03%, 11=3,68%, N=11,04%; nalezeno C=44,98%, H=3,71%, N=11,02%.

Příklad 533

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethyl-piperazin-2-on

25.07.00

K roztoku 20 mg benzylesteru 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 75) (0,066 mmol) v 1,5 ml dimethylformamidu a přidá 923,4 mg TBTU (0,073 mmol), 0,013 ml diisopropylethylaminu (0,073 mmol) a 14,3 mg 6-chlor-1H-benzoimidazol-2-karboxylové kyseliny (připravené podle postupu popsaného v Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 71) (0,073 mmol). Získaná směs se nechá míchat při teplotě místnosti přes noc. Surová směs se přímo čistí pomocí HPLC na reverzní fázi (10 až 70 % acetonitril/voda). Izoluje se 30,1 mg (55 %) produktu ve formě bílého prášku. $C_{23}H_{22}ClN_7O_3$ hmotnostní spektrum m/z: 480, 481. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{23}H_{22}ClN_7O_3.2C_2HF_3O_2$: C,45,81; H,3,42; N,13,85. Nalezeno C,45,19; H,3,59; N,13,76.

Postupem popsaným výše se ze sloučeniny podle příkladu 75 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
534	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	476, 478 Cl izotopy
535	4-[3-(4-Aminofenyl)akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	447
536	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-3H-imidazol-4-yl-akryloyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	
537	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	510, 512 Cl_2 izotopy
538	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzimidazol-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	480, 482 Cl izotopy
539	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorthiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	446, 448 Cl izotopy
540	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromfuran-2-yl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	500, 502 Br izotopy
541	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-brom-	510, 512

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	fenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	Br izotopy
542	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	466, 468 Cl izotopy
543	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-bromfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	576, 578 Br izotopy
544	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	466, 468 Cl izotopy
545	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)aryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	576, 578 Br izotopy
546	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	476, 478 Cl izotopy
547	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorpyridin-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	471, 473 Cl izotopy
548	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	471, 473 Cl izotopy
549	4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)-akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	448
550	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlor-5-methoxyfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	500, 502 Cl izotopy
551	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	472, 474 Cl izotopy
552	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	504, 506, 508 Cl_2 izotopy
553	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-fluorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	460
554	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-fluorfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	453
555	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(3-chlorfenoxy)propionyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	484, 486 Cl izotopy
556	1-(4-Aminochinazoiin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlor-	471, 473

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	pyridin-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-piperazin-2-on	Cl izotopy
557	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-4-[(4-trifluormethylsulfanylfenoxy)-acetyl]piperazin-2-on	536
558	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenylamino)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	469, 471 Cl izotopy
559	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenylamino)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	469, 471 Cl izotopy
560	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	471, 473 Cl izotopy
561	(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octová kyselina	534, 536 Cl izotopy
562	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-ylsulfanyl)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	492, 494 Cl izotopy
563	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-ylamino)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-piperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy
564	2-(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)-	533, 535 Cl izotopy
565	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	496, 498 Cl izotopy
566	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	530, 532, 534 Cl_2 izotopy
567	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3,5-dichlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	510, 512, 514 Cl_2 izotopy
568	methylester (2-{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlor-thiofen-3-yl)octové kyseliny	548, 550 Cl izotopy
569	ethylester (2-{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octové kyseliny	562, 564 Cl izotopy
570	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2-chlorpyridin-3-ylamino)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-	470, 472 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	piperazin-2-on	
571	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,3-dichlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	504, 506, 508 Cl_2 izotopy
572	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-fluorfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	454
573	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlor-2-methylfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	484, 486 Cl izotopy
574	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,4-dichlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	504, 506, 508 Cl_2 izotopy
575	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	491, 493 Cl izotopy
576	(1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	516, 518 Br izotopy
577	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	472, 474 Cl izotopy
578	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(R)-methoxymethylpiperazin-2-on	472, 474 Cl izotopy
579	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	472, 474 Cl izotopy
580	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	496, 498 Cl izotopy
581	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy

Příklad 582

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 123, za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethoxymethylpiperazin-2-onu (příklad 79) a (6-chlorpyridin-3-

25.07.00

yloxy)octové kyseliny, připravené podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 29.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,73 (šs, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,07 (m, 3H), hmotnostní spektrum (ionspray), m/z, 485, 487 (M+H), (Cl izotopy).

Pomocí postupu popsaného se ze sloučeniny podle příkladu 79 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
583	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-ethoxymethyl-4-[(3-fluorfenoxy)acetyl]piperazin-2-on	454
584	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on	486, 488 Cl izotopy
585	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2-chlorpyridin-3-ylamino)acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on	484, 486 Cl izotopy
586	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-ylamino)acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on	484, 486 Cl izotopy
587	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on	490, 492 Cl izotopy

Pomocí postupu popsaného výše se ze sloučeniny podle příkladů 81 až 85 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
588	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]piperazin-2-on	518, 520 Cl izotopy
589	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)piperazin-2-on	542, 544 Cl izotopy
590	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on	504, 506 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
591	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	528, 530 Cl izotopy
592	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]piperazin-2-on	516, 518 Cl izotopy
593	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(6-chlor- naftalen-2-ylmethyl)piperazin-2-on	522, 524 Cl izotopy
594	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)propyl]piperazin-2-on	506, 508 Cl izotopy
595	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on	490, 492 Cl izotopy
596	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on	472, 474 Cl izotopy
597	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on	486, 488 Cl izotopy
598	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on	530, 532 Br izotopy
599	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on	491, 493 Cl izotopy
600	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-isopropylpiperazin-2-on	480, 482 Cl izotopy
601	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,3-dimethylpiperazin-2-on	466, 468 Cl izotopy
602	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,3-dimethylpiperazin-2-on	442, 444 Cl izotopy
603	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3,3-dimethylpiperazin-2-on	456, 458 Cl izotopy
604	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3,3-dimethylpiperazin-2-on	480, 482 Cl izotopy
605	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-(2-methoxyethyl)piperazin-2-on	490, 492 Cl izotopy
606	(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-(2-methoxyethyl)-3-oxopiperazin-	469, 471 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	1-karboxylové kyseliny	
607	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-(2-methoxyethyl)piperazin-2-on	490, 492 Cl izotopy
608	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-(2-methoxyethyl)piperazin-2-on	510, 512 Cl izotopy

Příklad 609

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-6-(S)-methylpiperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 268, za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-onu (příklad 87) a 2-brommethyl-6-chlornaftalenu (příklad 12).

^{1}H NMR (deuterochlorform, 300 MHz) δ 8,59 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70-7,12 (m, 3H), 7,68-7,67 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,38 (t, 1H), 2,64 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), hmotnostní spektrum (ISP) 490, 492, (M+H), Cl izotopy.

Pomocí postupu popsaného výše se ze sloučenin podle příkladu 87 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
610	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)propyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on	458, 460 Cl izotopy
611	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-6-(R)-methylpiperazin-2-on	490, 492 Cl izotopy
612	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methyl-piperazin-2-on	472,474 Cl izotopy
613	(1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-6-	490, 492 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	methylpiperazin-2-on	
614	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-6-dimethylpiperazin-2-on	491, 493 Cl izotopy
615	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-6-methylpiperazin-2-on	442, 444 Cl izotopy
616	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)ally]-6-methylpiperazin-2-on	428, 430 Cl izotopy

Příklad 617

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methyl-piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 123 za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on (příklad 87) a 5-chlor-2-thienyloxyoctové kyseliny (příklad 24).

^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,94 (m, 4H), 4,15 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 1,28 (d, 3H).

Podle postupu popsaného výše se ze sloučenin podle příkladů 75 až 87 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
618	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-(S)-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	490, 492 Cl izotopy
619	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-(S)-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	490, 492 Cl_2 izotopy
620	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlor-4-fluorfenoxy)acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	502, 504 Cl_2 izotopy
621	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3,5-dichlorfenoxy)acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	502, 504 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
622	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(2,5-dichlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	514
623	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlor-2-methylfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	498, 500 Cl_2 izotopy
624	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorfenoxy)acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	518
625	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	484
626	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)propionyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on	472, 474 Cl izotopy
627	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on	474
628	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on	514, 516 Br izotopy
629	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy
630	(S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	486, 488 Cl izotopy
631	(S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	530, 531 Br izotopy
632	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3(S)-6-dimethylpiperazin-2-on	480 Cl izotopy
633	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3(S)-6-dimethylpiperazin-2-on	500, 502 Br izotopy
634	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3(S)-6-dimethylpiperazin-2-on	456, 458 Cl izotopy
635	1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-6-methylpiperazin-2-on	442, 444 Cl izotopy

25.07.00

Příklad 636

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny.

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 436 za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-onu (příklad 75) a 4-chlorfenylisokyanátu.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,77 (šs, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,80 (AB, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,74-3,41 (m, 4H), 3,28 (s, 3H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 455, 457 (Cl izotopy). Analýza ($C_{23}H_{23}ClN_6O_3$.TFA.1,5H_2O) C, H, N.

Příklad 637

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 438 za použtií 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-onu (příklad 80) a 5-chlorthiofen-2-karbonylazidu (příklad 38).

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 10,01 (s, 1H), 9,73(šs,2H), 8,83(s,1H), 8,39(d,1H), 7,65(d,1H), 7,58(s, 1H), 6,79(d,1H), 6,44(d,1H), 4,85(d,1H), 4,71 (m,1H), 4,69(d, 1H), 4,17 (d,1H), 3,50(m,3H), 1,45(d,3H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 431, 433 (Cl izotopy). Anal. ($C_{19}H_{19}ClN_6O_2S$.TFA.1,9H_2O) C, H, N.

25.07.00

Příklad 638

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 439 za použití 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-onu (příklad 75) a 5-chlorthiofen-2-karbonylazidu (příklad 38).

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 10,00 (s, 1H), 9,73 (šs, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,30 (s, 3 H). ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 461, 463 (Cl izotopy). Anal. ($C_{20}H_{21}ClN_6O_3S.TFA1,1H_2O$) C, H, N.

Podle postupu popsaného výše se připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
639	(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2(S)-(2-methoxyethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	469
640	(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-butyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	467, 469 Cl izotopy
641	(5-bromthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	505, 507
642	(5-chlorthiofen-3-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	461, 463
643	(4-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	461
644	(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(S)-2-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny	453, 455 Cl izotopy
645	(3-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-kar-	499

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	boxylové kyseliny	
646	(4-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(2S)-propyl-piperazin-1-karboxylové kyseliny	459, 461
647	(5-chlor-2-methoxyfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(S)-2-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny	483, 485 Cl izotopy
648	(4-brom-2-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	533, 535
649	(4-trifluormethoxyfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	505
650	(4-fluorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	439
651	(2,4-dichlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	489, 491
652	(2,4-difluorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	457
653	(3-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	455
654	(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(2S)-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny	459, 461 Cl izotopy
655	(6-chlorpyridin-3-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny	426, 428
656	(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	499, 501
657	(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	486, 488
658	(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-5-(R,S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	469, 471
659	(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-ethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	483, 485
660	(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methyl-3-oxopiperazin-1-	425, 427

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	karboxylové kyseliny	
661	(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-ethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	439, 441
662	(5-chlor-4-methoxythiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny	491, 493 Cl izotopy

Příklad 663

(3S,5RS)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on

260 mg (3S,5RS)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (0,56 mmol) (příklad 88) se rozpustí v 5 ml dimethylformamidu. Přidá se 193,4 mg uhličitanu draselného (1,4 mmol) a potom 218 mg 2-brommethyl-6-chlor-benzo[b]thiofenu (0,84 mmol) (příklad 5). Reakční směs se nechá míchat přes noc. Surová reakční směs se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi (10 až 70 % acvetonitril(voda) za získání 27 mg (6 %) produktu ve formě čirého vosku o teplotě tání 130 až 131 °C. $C_{24}H_{24}ClN_5OS$ hmotnostní spektrum m/z: 466, 468.

Příklad 664

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on a

Příklad 665

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on

60 mg (3S,5RS)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (0,13 mmol) se rozpustí v 1 ml dimethylformamidu. Přidá se 53 mg uhličitanu draselného (0,39 mmol) a potom 75 mg 3-bromallyl-5-chlorthiofenu (0,32 mmol). Reakční směs se

25.07.00

nechá míchat přes noc. Dva epimery se rozdělí pomocí HPLC na reverzní fázi (10 až 70 % acetonitrilu) ve výtěžku 43 °.

Majoritní epimer se označí jako trifluoracetát (3S,5S)-1-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (30,8 mg) a izoluje se ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 69 až 72 °C. $C_{22}H_{24}ClN_5OS$ hmotnostní spektrum m/z: 442, 444.

Minoritní epimer se označí jako trifluoracetát (3S,5R)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (13,1 mg) a má teplotu tání 67 až 70 °C. $C_{22}H_{24}ClN_5OS$ hmotnostní spektrum m/z: 442, 444. ^1H NMR (deuterochloroform) δ: 8,67 (s, 1H); 8,31 (d, 1H, J = 8,56 Hz); 7,83 (s, 1H); 7,74 (d, 2H, J = 8,56 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 15,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 3,74 Hz); 6,10-6,03 (m, 1H); 5,0-4,74 (m, 2H); 4,25-3,63 (m, 6 H), 1,78 (d, 3H, J = 7,03 Hz); 1,50 (d, 3H, J = 6,47 Hz).

Příklad 666

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylperazin-2-on

43 mg (3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (0,123 mmol) (minoritní epimer z příkladu 88, část D) se převede do dichlormethanu a přidá se 0,034 ml triethylaminu (0,25 mmol), potom 40 mg 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonylchloridu (0,16 mmol) (příklad 3). Reakční směs se míchá přes noc a surový produtk se čistí pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě (15 % methanol/dichlormethan). Izoluje se 1,4 mg (2,3 %) produktu ve formě žlutého vosku. $C_{21}H_{22}ClN_5O_3S_2$, hmotnostní spektrum m/z: 492, 494. ^1H NMR (deuterochloroform) δ 8,36 (s, 1H); 8,03 (d, 1H, J = 7,5 Hz);

25.07.00

7,61 (s, 1H); 7,49-7,44 (m, 2H): 7,19 (d, 1H, J = 3,83 Hz); 6,98 (d, 1H, J = 3,75 Hz); 6,76 (d, 1H, J = 15,1 Hz); 4,86-4,71 (m, 214); 4,45-4,39 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H); 3,64-3,7 (m, 1H); 1,63 (d, 3H, J = 7,09 Hz); 1,33 (d, 3H, J = 6,80 Hz).

Příklad 667

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on

7 mg produktu (9,4 %) se izoluje ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 218,221 °C. $C_{21}H_{22}ClN_5O_3S_2$ hmotnostní spektrum m/z: 492, 494. ^1H NMR (deuterochloroform) δ 8,37 (s, 1H); 8,10 (d, 1H, J = 8,57 Hz); 7,61-7,45 (m, 3H); 7,24 (d, 1H, J = 3,94 Hz); 6,98 (d, 1H, J = 3,85 Hz); 6,71 (d, 1H, J = 15,1 Hz), 4,76 (s, 2H); 4,32 (m, 1H), 3,71 (m, 1H); 3,36 (m, 2H); 1,62 (d, 3H, J = 7,06 Hz); 1,20 (d, 3H, J = 6,63 Hz)..

Příklad 668

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-hiofen-2-sulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on

5,4 mg požadovaného produktu (8,5 %) se izoluje ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 224-226 °C. $C_{23}H_{22}ClN_5O_3S_2$ hmotnostní spektrum m/z: 516, 518.

Příklad 669

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on

K roztoku 42 mg (3S,5S)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (0,147 mmol) (majoritní epimer z příkladu 88, část D) ve 2 ml dimethylformamidu se přidá 52 mg TBTU (0,162 mmol), 0,02 ml triethylaminu (0,162) mmol) a 28 mg

25.07.00

3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylové kyseliny (0,15 mmol) (příklad 25). Po 2 hodinách míchání se reakční směs přímo čistí pomocí HPLC na reverzní fázi (10 až 70 % acetonitril/voda). Získá se 35,5 mg (36 %) produktu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 116-120 °C. $C_{22}H_{22}ClN_5O_2S$: hmotnostní spektrum m/z: 456, 458. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{22}ClN_5O_2S.C_2HF_3O_2$: C, 50,57; H, 4,07; N, 12,29; nalezeno: C, 46,48; H, 3,64; N, 11,04.

Příklad 670

(4-bromfenyl)amid (3S,5R)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyloxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

20,8 mg 4-Bromfenylisokyanátu (0,105 mmol) se přidá k 30 mg (3S,5R)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-onu (0,105 mmol) (minoritní epimer z příkladu 88, část D) v 1 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti Pomocí HPLC na reverzní fázi se izoluje 21,4 mg (33 %) produktu ve formě bílé pevné látky. Produkt má teplotu tání 142-144 °C. $C_{22}H_{23}BrN_6O_2$ hmotnostní spektrum m/z: 483, 485. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{23}BrN_6O_2 2C_2HF_3O_2$: C, 43,90; H, 3,54, N, 11,81; nalezeno: C, 44,52: H, 3,86, N, 12,44.

Příklad 671

(4-bromfenyl)amid (3S,5S)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyloxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

35 mg požadovaného produktu (47 %) se izoluje ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 142-144 °C. $C_{22}H_{23}BrN_6O_2$ hmotnostní spektrum m/z: 483, 485. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{23}BrN_6O_2.2C_2HF_3O_2$: C, 43,90; H 3,54; N, 11,81; nalezeno: C, 44-73; H, 3,59; N, 12,38.

25.07.00

Příklad 672

(4-chlorfenyl)amid (3S,5S)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyloxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

24,7 mg (50 %) požadovaného produktu se získá ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 123-125 °C. $C_{22}H_{23}ClN_6O_2$ hmotnostní spektrum m/z: 439, 441. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{23}ClN_6O_2.2C_2HF_3O_2$: C, 46,82; H, 3,78, N, 11,60; nalezeno: C, 47,69; H, 4,33; N, 13,32.

Příklad 673

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on

A. 1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on

0,49 g hydrochloridu 1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-onu (1,4 mmol) (příklad 89) se při 0 °C reaguje s 20 ml acetonitrilu, 1,2 ml triethylaminu (8,4 mmol) a roztokem 0,41 g 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (1,54 mmol) (příklad 1) v 10 ml acetonitrilu (10 ml). Po 2 hodinách se roztok nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, suší se nad síranem sodným a odpaří se za získání 0,45 g (0,95 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Hmotnostní spektrum m/z: 506, $[M+1]^+$; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,8 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,4-3,45 (m, 4H).

B. 1-(4-Azidochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on

25.07.00

0,52 g 1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-2-sulfonyl)piperazin-2-onu (1,03 mmol) se rozpustí v 15 ml dimethylformamidu, reaguje se s 0,52 g (8,0 mmol) azidu sodného, 0,1 g chloridu amonného (0,36 mmol) a zahřívá se přes noc na 65 °C. Reakční směs se ochladí, nalije se do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, suší se síranem sodným a odpaří se za získání 0,5 g (1,04 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,0 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,5-3,7 (m, 4H).

C. 1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on

Suspenze 0,50 g (1,04 mmol) 1-(4-azidochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-onu ve 100 ml směsi kyselina octová/methanol (1:10) se reaguje s 0,15 g 10% palladia na uhlí a míchá se v dusíkové atmosféře 1,5 hodiny. Získaný roztok se filtruje přes křemelinu a filtrát se odpaří ve vakuu. Organická vrstva se koncentruje a zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi (eluce gradientem směsi 30 % 0,1% vodná kyselina trifluoroctová/acetonitril až 100 % acetonitril a lyofilizuje se za získání 0,39 g (0,86 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Hmotnostní spektrum (ISP) m/z 487, 489, (M+H), Cl izotopy.

Za použití způsobu popsaného výše se ze sloučeniny podle příkladu 89 připraví následující sloučeniny:

Příklad	Název	m/z (M+H)
674	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on	463, 465
675	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-methylpiperazin-	501, 503

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	2-on	
676	(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on	491, 493
677	(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-1-on	491, 493
678	(S,R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina	531, 533
679	methylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	544
680	ethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	558
681	dimethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	558
682	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)-piperazin-2-on	600

Příklad 683

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl-allyl]-3-methylpiperazin-2-on

A. (S)-1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-methylpinrazin-2-on

0,25 g (1,0 mmol) hydrochloridu (S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-onu (příklad 91) se reaguje s 0,35 g (1,2 mmol) 2-(3-Brom-(E)-propenyl)-5-chlorthiofenu (příklad 17) a 0,5 g (3 mmol) uhličitanu draselného. Na získanou suspenzi se 10 minut působí ultrazvukem a potom se energicky míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do vody a extrahuje se 2x150 ml ethylacetátu. Organická vrstva se promyje 4x200 ml vody, suší se nad síranem sodným a odpaří se. Zbytek

25.07.00

se chromatograficky čistí (3 % methanol/methylenchlorid) za získání 0,31 g (0,73 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

B. (S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-methylpiperazin-2-on

0,35 g (0,82 mmol) (S)-1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-methylpiperazin-2-onu se reaguje s 2 g fenolu a 0,7 g (9,1 mmol) octanu amonného a zahřívá se na 120 °C 1 hodinu v uzavřené nádobě. Po ochlazení se roztok extrahuje mezi 2N hydroxid sodný a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí a promyje se 3x100 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a vodou. Organická vrstva se odpaří a zbytek se čistí pomocí chromatografie na reverzní fázi za získání 0,15 g (0,35 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Hmotnostní spektrum (ISP) m/z 427, 429,(M+H), Cl izotopy.

Za použití způsobů popsaných výše se z výchozích látek připravených podle postupů popsaných v příkladech 61-64, 89 nebo 91 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
684	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on	413, 415
685	(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on	465, 467
686	(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on	464
687	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on	446, 448
688	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on	444
689	(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on	441, 443
690	(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)-allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on	441, 443

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
691	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on	420, 422
692	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-naftalen-2- ylmethyl)-3-ethylpiperazin-2-on	458
693	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]-(S)-3-((R)-1-methoxy-ethyl)piperazin-2-on	470
694	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(7-chloriso-chinolin-3-ylmethyl)-(S)-3-((R)-1-methoxy-ethyl)piperazin-2-on	489
695	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on	464, 466
696	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2- ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on	434, 436
697	4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-chinolin-7-ylmethyl]-piperazin-2-on	464
698	(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-ethylamino-chinolin-7-ylmethyl)-3-methylpi-perazin-2-on	462
699	(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-ethylamino-chinolin-7-ylmethyl)-3-methoxy-methylpiperazin-2-on	492
700	(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-methyl-1-(4-methylaminochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on	448
701	(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-methoxy-methyl-1-(4-methylaminochinolin-7-ylmethyl)pi-perazin-2-on	478
702	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-methyl-4-oxypipe-razin-2-on	443

Příklad 703

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-methyl-piperazin-2-on

A. (S)-1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methylpiperazin-2-on

25.07.00

0,35 g (1,4 mmol) hydrochloridu(S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-onu (příklad 91) se reaguje s 20 ml dimethylformamidu, 0,32 g (1,4 mmol) 3-(4-bromthiofen-2-yl)-(E)-akrylové kyseliny, připravené podle postupu popsaného v příkladu 26 za použití 4-bromthiofen-2-karboxaldehydu, 0,21 ml (1,4 mmol) triethylaminu a 0,45 g (1,4 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborátu a zahřívá se 5 minut na 50 °C. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a extrahuje se mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se odpaří a zbytek se čistí pomocí chromatografie za eluce směsí 5 % methanol/dichlormethan za získání 0,5 g (0,9 mmol) surové sloučeniny. Hmotnostní spektrum m/z: $[M+H]^+$ = 504. ^1H NMR (deuterochlorform, 300 MHz) δ 8,9 (d, 1H), 8,2-8,3(m, 2H), 8,0 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,1-5,2 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,0-3,3 (m, 2H), 1,5 (d, 3H).

B. (S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methylpiperazin-2-on

0,50 g (0,9 mmol) (S)-1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methylpiperazin-2-onu se reaguje s 2 g fenolu a 0,5 g (6,4 mmol) octanu amonného a zahřívá se 1 hodinu v uzavřené nádobě na 120 °C. Po ochlazení se roztok extrahuje mezi 2N roztok hydroxidu sodného a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí a promyje se 3x100 ml čerstvého 2N hydroxidu sodného a vodou. Organická vrstva se odpaří a zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi (eluce gradientem směsi 10 % 0,1%vodná kyselina trifluoroctová/acetonitril až 100 % acetonitril) za získání 0,22 g (0,56 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Hmotnostní spektrum m/z: $(M+H)^+$ = 485, 487, Cl izoto. ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,2-8,4 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,9-7,0 (m,

25.07.00

1H), 6,7 (d, 1H), 5,0-5,1 (m, 1H), 4,9 (kvadruplet, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 2H), 1,5 (d, 3H).

Za použití způsobů popsaných výše se ze sloučenin připravených podle postupů uvedených v příkladech 75 až 87 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
704	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on	469 Cl izotopy
705	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-(S)-3-ethyl-1-(4-hydroxyaminochinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on	471, 473
706	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]piperazin-2-on	427, 429
707	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-ethylpiperazin-2-on	454
708	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methylpiperazin-2-on	441, 443
709	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]piperazin-2-on	471, 473
710	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methoxymethyl-piperazin-2-on	470
711	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-ethylpiperazin-2-on	498
712	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-ethylpiperazin-2-on	458
713	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2- yloxy)acetyl]-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on	488
714	1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-(S)-3-(1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-on	484
715	trifiuoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-(1-(R)-methoxyethyl)-piperazin-2-onu	528
716	trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxyacetyl]-3-(S)-(1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-onu	488

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
717	(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-ethylpiperazin-2-on	454

Příklad 718

1-(4-Aminocinnolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on

A. 1-(4-Chlorcinnolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-piperazin-2-on

0,14 g (0,4 mmol) hydrochloridu 1-(4-chlorcinnolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-onu (příklad 90) se při 0 °C reaguje s 20 ml acetonitrilu, 2 ml (14 mmol) triethylaminu a 0,097 g (0,4 mmol) 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonylchloridu (příklad 3). Roztok se během 1,5 hodin ohřeje na teplotu místnosti a zředí se ethylacetátem. Roztok se promyje 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, suší se nad síranem sodným a odpaří se za získání 0,17 g (0,35 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Hmotnostní spektrum m/z: $[M+H]^+$ = 483; ^1H NMR (deuterochlorform, 300 MHz) δ 9,4 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (d, 1H) 7,85 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,9 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,4-3,5 (m, 4H).

B. 1-(4-Aminocinnolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on

0,06 g (0,12 mmol) 1-(4-Chlorcinnolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-piperazin-2-onu se reaguje s 0,20 g fenolu a 0,2 g (2,6 mmol) octanu amonného a zahřívá se 45 minut na 120 °C. Reakční směs se ochladí, zředí se ethylacetátem a promyje se 3x100 ml 1N hydroxidu sodného a vodou. Organická vrstva se odpaří a zbytek se čistí pomocí HPLC

25.07.00

chromatografie na reverzní fázi (20 % 0,1% kyselina trifluoroctová/acetonitril až 100 % acetonitril. Frakce obsahující požadovaný produkt se lyofilizují za získání 0,02 g (0,043 %) sloučeniny uvedené v názvu. Hmotnostní spektrum m/z: $[M+H]^+$ = 464; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,6 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,6 (m, 4H).

Příklad 719

4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on

0,20 mmol 1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-onu (0,20 mmol) (příklad 90) se rozpustí v 5 ml acetonitrilu a reaguje se s 0,055 ml (0,50 mmol) 4-methylmorfolinu. Přikape se 54 mg (0,20 mmol) 6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonylchloridu v 2 ml acetonitrilu. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti, potom se čistí pomocí HPLC a získá se 0,021 g (0,037 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Hmotnostní spektrum m/z 452, 454 (M+1); ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,37 (d, 1H), 8,30 (b, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 8H).

Příklad 720

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(methylpyridin-4-yl-amino)-ethyl]piperazin-2-on

Asi padesátiprocentní část surového 1-[2-{(Methyl)-(pyridin-4-yl)-amino}ethyl]-piperazin-2-onu (příklad 93) se reaguje s 54 mg (0,20 mmol) 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (příklad 1) za použití stejného postupu, jako je popsáno v příkladu 719. Zbytek získaný pomocí HPLC se čistí pomocí chromatografie

na silikagelu za eluce směsí hydroxid amonný/methanol/dichlormethan (1:4:95) a získá se 30 mg (0,064 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné bílé látky. Hmotnostní spektrum m/z 465, 457 (M+1); ^{1}H NMR (deuterochlorform, 300 MHz) δ 8,15 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,47 (d, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,43 (d, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,98 (s, 3H).

Příklad 721

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-1-[2-(3-methyl-pyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on

38 mg (0,16 mmol) 1-[2-(3-Methylpyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-onu (příklad 94) se reaguje s 40 mg (0,16 mmol) 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethenesulfonylchloridu (příklad 3) za použití stejného postupu, jako je popsáno v příkladu 719. Po čištění pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi se získá 29 mg (0,052 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. Hmotnostní spektrum m/z 441, 443 (M+H); ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (d, 1H); 7,30 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,70-3,50 (m, 8H), 2,15 (s, 3H).

Za použití způsobů popsaných výše se ze sloučeniny získaných podle příkladů 92 až 97 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
722	4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on	520 (M+)
723	1-[2-(Pyridin-4-ylamino)-ethyl]-4-(thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on	417
724	4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-1-[2-(pyridin-4- ylamino)ethyl]piperazin-2-on	483, 485
725	1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]-4-(thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on	418
726	4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-	427, 429

Příklad	Název	m/z (M+H)
	(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on	
727	4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-1-[2-(methylpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on	441
728	4-(2-Benzo[b]thiofen-2-yl-ethensulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on	443
729	4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(3-methyl-pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on	465, 467
730	4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-ylethyl)-piperazin-2-on	450, 452
731	1-[2-(2-Amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on	476, 478
732	1-[2-(2-Amino-5-chlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-piperazin-2-on	476, 478
733	4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(2,3,5,6-tetrachlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on	563, 565, 567, 569
734	1-[2-(2-Amino-3,5,6-trichlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on	544, 546, 548
735	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on	391, 393

Příklad 736

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(pyridazin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on

0,5 g (1,7 mmol) hydrochloridu 1-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethyl]piperazin-2-onu (příklad 95) se reaguje s 0,40 g (1,5 mmol) 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (příklad 1) za použití v podstatě stejného postupu, jako je popsáno v příkladu 719. Po čištění pomocí HPLC na reverzní fázi se získá 0,34 g (0,75 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. Hmotnostní spektrum m/z (M+H = 452); ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,6 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,05 (s, 1H),

8,05 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 3,8 (s,2H), 3,4-3,7 (m, 8H).

Příklad 737

1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)-propenyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on

45 mg (0,10 mmol) terc.butylesteru 4-[3-(4-terc.butoxykarbonyl-aminopyridin-3-yl)-propenyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (příklad 96, část B) se rozpustí ve směsi 20 % kyselina trifluoroctová/dichlormethan a míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se odpaří. Zbytek se rozpustí v 2,5 ml acetonitrilu a reaguje se s 0,027 ml (0,25 mmol) 4-methylmorforlinu. Potom se přikape 24 mg (0,10 mmol) 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonylchloridu (příklad 3) v 1 ml acetonitrilu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi a získá se 0,040 g (0,037 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. Hmotnostní spektrum m/z 439, 441 (M+H); ^{1}H NMR (deutero-chloroform, 300 MHz) δ 8,20 (š, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (d,1H), 6,82 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,30 (d, 2H).

Za použití způsobů popsaných výše se z výchozích látek získaných pomocí postupů popsaných v příkladech 92 až 97 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
738	1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)-propenyl]-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-suffonyl)piperazin-2-on	463, 465
739	1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)-allyl]-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	463, 465
740	1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)-allyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on	439, 441

Příklad	Název	m/z (M+H)
741	1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)propyl]-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-on	465, 467
742	1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)-propyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on	441, 443

Příklad 743

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-ylethyl)piperazin-2-on

0,028 g (0,074 mmol) 4-(Benzyloxykarbonyl)-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-ylethyl)piperazin-2-onu (příklad 98) se 5 minut reaguje s 5 ml 4% kyseliny mravenčí v methanolu katalytickým množstvím palladiové černi. Reakční směs se filtruje, promyje se methanolem a filtrát se odpaří za získání zbytku. Zbytek se reaguje s 3 ml acetonitrilu, přebytkem 0,04 ml N-methylmorfolinu a 0,018 g (0,074 mmol) 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonylchloridu (příklad 3) a zpracuje se obvyklým způsobem (příklad 719). Po dalším chromatografickém čištění (hydroxid amonný/methanol/dichlormethan:1/4/95) se získá sloučenina uvedená v názvu. Hmotnostní spektrum m/z 451, 453(M+H); ^{1}H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,93(šs,1H), 8,24(šs,1H), 7,41(d,1H), 7,23(d,1H), 7,14(m,2H), 6,94(d,1H), 6,68(d,1H), 6,18(d, 1H), 4,43(t,2H), 3,67(t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,66 (t, 2H).

Příklad 744

4-Prop-2-inyl-1-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on

A. t-butylester 2-(2-oxo-4-prop-2-inylpiperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3-2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Roztok obsahující 4,3 g (13,0 mmol) t-butylesteru 2-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseli-

ny (příklad 69) v 250 ml acetonitrilu se ochladí na 0 °C. K reakční směsi se přidá 1,98 g (14,3 mmol) uhličitanu draselného a 1,55 g (13,0 mmol) propargylbromidu. Směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti a udržuje se tak dokud se podle TLC nespotřebuje všechna výchozí látka (asi 8 hodin). Směs se odpaří do sucha a potom se extrahuje mezi 200 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml dichlormethanu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje 100 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, odfiltrují se a odpaří. Surový zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (dichlormethan až 5 % methanol/dichlormethan) za získání 3,38 g (70 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 1,69 (s, 9H), 2,34 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,45 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,95 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 6,42 (šs, 1H), 7,88 (dd, J = 5,8, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 0,8 Hz, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (EI): m/z 368 (M+).

B. 4-Prop-2-inyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on

K roztoku obsahujícímu 1,3 g (3,53 mmol) terc.butylesteru 2-(2-oxo-4-prop-2-inylpiperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny v 100 ml dichlormethanu se při 0 °C přidá 20 ml kyseliny trifluoroctové. Po 6 hodinách se reakční směs odpaří do sucha a potom se extrahuje mezi 500 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml dichlormethanu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se čtyřikrát extrahuje 100 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří se. Surový zbytek se čistí pomocí celmi rychlé chromatografie na

silikagelu za eluce dichlormethanem až směsí 10 % methanolu v dichlormethanu za získání 616 mg (65 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 2,27 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,83 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,3 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,34 (šs, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (EI): m/z 268 (M+).

Příklad 745

1,4-Bis-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on

A. t-butylester 2-{4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)-prop-2-inyl]-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl}-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Roztok obsahující 100 mg (0,27 mmol) terc.butylesteru 2-(2-oxo-4-prop-2-inyl-piperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (příklad 743); 87 mg (0,27 mmol) t-butylesteru (3-jod-pyridin-4-yl)karbamové kyseliny (příklad 69, část B), 110 mg (1,08 mmol) triethylaminu, 10 mg (0,013 mmol) $(Ph_3P)_4PdCl_2$ a 1 mg (0,008 mmol) jodidu měďného v 5 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti. Po 5 hodinách se reakční směs zředí 50 ml ethylacetátu a 50 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje 25 ml ethylacetátu a spolené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří. Surový zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (dichlormethan až 10 methanolu v dichlormethanu) a získá se 77 mg (51 %) SC41 ve formě bezbarvého oleje.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform, směs rotamerů asi 2:1) majoritní rotamer: δ 1,53 (s, 9H), 1,69 (s, 9H), 2,98 (m, 2H),

25.07.00

3,49 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,75 (m, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 561 (M+H).

B. t-butylester 2-[4-(1-t-butoxykarbonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

42 mg (0,27 mmol) 1,8-Diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enuse přidá k suspenzi obsahující 77 mg (0,14 mmol) t-butylesteru 2-{4-[3-(4-t-butoxykarbonylamino-pyridin-3-yl)prop-2-inyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (SC41) v 10 ml bezvodého acetonitrilu a směs se zahřívá na 50 °C. Po 4 hodinách se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se extrahuje mezi 50 ml dichlormethanu a 50 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrsva se dvakrát extrahuje 25 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří se za získání 85 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě surové pevné látky, která se přímo, bez čištění, použije dále.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 1,68 (s, 9H), 1,70 (s, 9H), 2,91 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,95 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,76 (šs, 1H), 8,82 (šs, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (EI): m/z 561 (M+H).

C. 1,4-Bis-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on

K roztoku obsahujícímu 85 mg (0,14 mmol) t-butylesteru 2-[4-(1-t-butoxykarbonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml dichlormethanu se při 0 °C přidá 1 ml kyseliny

trifluoroctové a roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 16 hodinách se reakční směs odpaří do sucha, zředí se vodou a čistí se pomocí HPLC na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyseliny trifluoroctové; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyseliny trifluoroctové; gradient: 0 % B až 45 % B během 30 minut) a získá se 35 mg (36 % po dvou krocích) SC43 ve formě světle žluté lyofilizované pevné látky. ^{1}H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 2,80 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 14,91 (šs, 2H) ppm; hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 361 (M+H). $C_{23}H_{25}ClN_4OS$ hmotnostní spektrum m/z: 441, 443.

Za použití způsobů popsaných výše se ze sloučeniny připravených podle postupů popsaných v příkladech 69 až 71 získají následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
746	4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	395, 397
747	4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	443, 445
748	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-allyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	386, 388
749	4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	394, 396
750	4-(6-Chlornaftalen-2-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	405, 407
751	4-(7-Chlor-isochinolin-3-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	406, 408
752	methylester 4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-(±)-karboxylové kyseliny	501, 503
753	methylester 1-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-	452, 454

Příklad	Název	m/z (M+H)
	piperazin-2-(±)-karboxylové kyseliny	
754	methylester 1-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-(±)-karboxylové kyseliny	463, 465
755	methylester 1-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny	483, 485
756	methylester 1-[1-(3,5-dichlorfenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-karbonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,1-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-karboxylové kyseliny	554, 556
757	1-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	361
758	4-(3-Fenylprop-2-inyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	345
759	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-prop-2-inyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2- c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	384

Podle postupů popsaných výše za použití 3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-onu jako výchozí látky se získají následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
760	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	431, 433
761	4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	438, 440
762	4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	487, 489
763	4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethyl- 1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	469, 471
764	4-[1-(3,5-Dichlorfenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-karbonyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,1-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	540, 542
765	4-[3-(4-Chlorfenyl)-(E)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	439,441

Příklad	Název	m/z (M+H)
766	(4-chlorfenyl)amid (S)-2-Methoxymethyl-3-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-karboxylové kyseliny	428, 430
467	(S)-4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	445, 447

Příklad 768

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

A. t-butylester 2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-(pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Sloučeniny uvedené v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 123 za použití 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny (příklad 1) a t-butylesteru 2-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (příklad 69). Směs se míchá přes noc a potom se odpaří do sucha. Zbytek se zředí dichlormethanem a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Surová látka se použije v dalším kroku bez dalšího čištění.

B. 4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

0,5 ml Trifluoroctové kyseliny se při 0 °C přikape k roztoku 0,14 g (0,27 mmol) t-butylesteru 2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-(pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny v 6 ml dichlormethanu. Po 1 hodině se ledová lázeň odstraní a roztok se míchá 2 hodiny při teplotě

25.07.00

místnosti. Reakční směs se odpaří ve vakuu. Surový zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitril a příslušné frakce obsahující produkt se spojí a lyofilizijí za získání 0,07 g (0,13 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ESI hmotnostní spektrum, $[M+H]^+$ = 425, 427 (Cl izotopy).

Pomocí způsobů popsaných výše se z výchozích látek připravených podle postupu popsaného v příkladu 69 připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
769	4-[3-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	451, 453
770	4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	405, 407
771	4-[1-(3,5-Dichlorfenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-karbonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	497, 499
772	4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	457, 459
773	4-(5-Chlor-1H-indol-2-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	364, 366
774	4-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)benzoyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	442
775	4-(4-Pyridin-3-ylbenzoyl)-1-(1H-pyrrolo[3,1-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	412
776	4-[3-(4-Bromthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	446
777	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-propionyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	403, 405
778	4-[(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-yl)acetyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on	453, 455
779	4-[2-(4-Chlorfenyl)-2-methylpropionyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-	411, 413

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	on	
780	4-[3-(3,4-Dichlorfenyl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	431, 433
781	4-[(4-Chlorfenyl)acetyl]-1-(1H-pyrrolo[3,1-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	383, 385
782	4-[3-(4-Chlorfenyl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	395, 397
783	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on	400, 402

Příklad 784

Methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

A. 1-allylester 3-methylester (±)-4-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-5-oxo-piperazin-1,3-dikarboxylové kyseliny

K roztok obsahujícímu 0,43 g (1,77 mmol) 1-allylesteru 3-methylesteru (S)-5-oxopiperazin-1,3-dikarboxylové kyseliny (příklad 56) a 0,66 g (1,77 mmol) 2-(benzhydrylidenamino)-4-brommethylbenzonitrilu (příklad 13) v 5 ml bezvodého dimethylformamidu se při 0 °C přidá 78 mg (1,95 mmol) 60% hydridu sodného. Po 30 minutách se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a udržuje se při ní 6 hodin. Reakční směs se opatrně rozloží vodou a potom se zředí vodou a diethyletherem. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje dvakrát vodou, solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a odpaří. Surový zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (2:1 hexan/ethylacetát až 1:1 hexan/ethylacetát) a získá se 0,37 g (39 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě sklovité pevné látky.

25.07.00

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 3,01-3,22 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,42-4,58 (m, 4H), 5,25 (m, 2H), 5,93 (m, 1H), 6,57 (šs, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17-7,51 (m, 9H), 7,76 (m, 2H) ppm; hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 537 (M+H).

B. methylester (±)-1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny

237 mg (0,2 mmol) Tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) se přidá k roztoku obsahujícímu 1,10 g (2,05 mmol) 1-allylesteru 3-methylesteru (±)-4-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-5-oxopiperazin-1,3-dikarboxylové kyseliny a 894 mg (10,2 mmol) morfolinu v 30 ml dichlormethanu. Asi po 5 minutách se reakční směs absorbuje na silikagel a čistí se pomocí chromatografie (dichlormethan až 10 % methanol/dichlormethan) za získání 900 mg (97 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě viskózního žlutého oleje.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 1,83(šs,1H), 2,95(dd, J=13,5, 4,3Hz, 1H), 3,27(šd, J=13,5 Hz, 1H), 3,46-3,72(m,4H), 3,73(s,3H), 5,40(d, J=15,3 Hz,1H), 6,57(šs,1H), 6,83(dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,17-7,50(m,9H), 7,75-7,77 (m, 2H) ppm, hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 453 (M+H).

C. t-butylester (±)-2-{4-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-3-methoxykarbonyl-5-oxopiperazin-1-ylmethyl}-5-chlorindol-1-karboxylové kyseliny.

Ke směsi 630 mg (1,39 mmol) methylesteru(±)-1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny (630 mg, 1,39 mmol) a 380 mg (2,78 mmol) uhličitanu draselného v 5 ml bezvodého acetonitrilu se při 0 °C přidá 720 mg (2,09 mmol) t-butylesteru 2-brommethyl-5-chlorindol-1-karboxylové ky-

25.07.00

seliny (příklad 21) ve 4 ml acetonitrilu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a udržuje se při ní 16 hodin. Reakční směs se zředí diethyletherem a vodou a vrstvy se oddělí. Organická fáze se dvakrát promyje vodou, solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a odpaří. Surový zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (dichlormethan až 2 % methanol/dichlormethan) za získání 550 mg (55 %) sloučeniny uvedené v názvu, která se použije v následující reakci bez charakterizace.

D. t-butylester (±)-2-[4-(3-amino-4-kyanobenzyl)-3-methoxykarbonyl-5-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-5-chlorindol-1-karboxylové kyseliny

550 mg (0,76 mmol) částečně vyčištěného t-butylesteru (±)-2-{4-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-3-methoxykarbonyl-5-oxo-piperazin-1-ylmethyl}-5-chlorindol-1-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 20 ml čistého (reagent grade) methanolu. K heterogenní směsi se přidá 5 kapek 12M kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se udržuje při teplotě místnosti dokud není homogenní (asi 30 minut). Reakční směs se extrahuje mezi diethylether a vodu obsahující přebytek 500 ml hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a odpaří. Surový zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (dichlormethan až 2 % methanol/dichlormethan) za získání 400 mg (94 %) sloučeniny uvedené v názvu, která se přímo použije pro další reakci. Hmotnostní spektrum (ISP smyčka): 532 (M+H).

E. t-butylester (±)-2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxykarbonyl-5-oxopiverazin-1-ylmethyl]-5-chlorindol-1-karboxylilové kyseliny

25.07.00

Roztok obsahující 100 mg (0,18 mmol) t-butylesteru (±)-2-[4-(3-amino-4-kyano-benzyl)-3-methoxykarbonyl-5-oxopiperazin-1-ylmethyl]-5-chlor-indol-1-karboxylové kyseliny, 146 mg (1,81 mmol) 1,3,5-triazinu a 99 mg (1,81 mmol) ledové kyseliny octové v 10 ml absolutního ethanolu se udržuje 16 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Přidá se druhá část 146 mg (1,81 mmol) 1,3,5-triazinu a 99 mg (1,81 mmol) ledové kyseliny octové a reakční směs se udržuje dalších 16 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří ve vakuu a surový produkt se zředí směsí voda/acetonitril a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. Kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 26 mg (20 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky, která se použije přímo při další reakce bez charakterizace.

F. methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

K roztoku obsahujícímu 26 mg (0,03 mmol) t-butylesteru (±)-2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxykarbonyl-5-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-5-chlorindol-1-karboxylové kyseliny ve 4 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá 1 ml kyseliny trifluoroctové. Po 4 hodinách se reakční směs odpaří ve vakuu a potom se rozpustí ve směsi voda/acetonitril a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 10 mg (47 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 2,62 (m, 1H), 3,05-3,51 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,81 (d, J = 14,0 Hz, 1H),

25.07.00

4,26 (m, 1H), 4,69 (AB kvadruplet, Δ_{AB} = 310 Hz, J_{AB} = 16,4 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,77 (s, IH), 9,69 (šs, 2H), 11,17 (s, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 479 (M+H).

Příklad 785

(±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina

A. (±)-1-(3-Amino-4-kyanobenzyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina

380 mg (9,06 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného se při teplotě místnosti přidá k roztoku obsahujícímu 1,0 g (1,81 mmol) t-butylesteru(±)-2-[4-(3-amino-4-kyanobenzyl)-3-methoxykarbonyl-5-oxopiperazin-1-ylmethyl]-5-chlorindol-1-karboxylové kyseliny (příklad 784, část E) ve směsi 1:1:1 tetrahydrofuran/methanol/voda (30 ml). Po 16 hodinách se přidá 0,5 ml kyseliny octové a reakční směs se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve směsi acetonitril/voda a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 378 mg (48 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (300MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 3,03 (m,1H), 3,48(m,1H), 3,51(ABkvadruplet, Δ_{AB}=69,2Hz, J_{AB}=16,4Hz,2H), 3,78 (d, J=15,9Hz, 1H), 4,05-4,09(m,2H), 5,04(d,J=15,9Hz,1H), 6,41 (m,2H), 6,58(s,1H), 7,04(dd, J=8,6, 2,0Hz, 1H), 7,25 (d, J=

25.07.00

8,0Hz, 1H), 7,35(d, J=8, 6Hz,1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 438 (M+H).

B. (±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina

Roztok obsahující 200 mg (0,30 mmol) (±)-1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny, 244 mg (3,00 mmol) 1,3,5-triazinu a 180 mg (3,00 mmol) ledové kyseliny octové v 20 ml absolutního ethanolu se udržuje 16 hodin za varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a pevná látka se odfiltruje na Buchnerově nálevce a promyje se ethanolem a diethyletherem. Po sušení v sušárně ve vakuu se získá 13 mg (76 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě špinavě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 2,63 (m, 1H), 3,06 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,24-3,42 (m, 4H), 3,68 (Abkvadruplet, Δ_{AB} = 34,5 Hz, J_{AB} = 14,1 Hz, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,63 (ABkvadruplet, Δ_{AB} = 400 Hz, J_{AB} = 15,8 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,69(šs, 2H), 8,10(d,J = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,20 (s, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 465 (M+H).

Příklad 786

methylamid (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indo-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

K roztoku obsahujícímu 25 mg (0,03 mmol) (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny (25 mg, 0,03 mmol) (příklad 785) a 36 mg (0,36 mmol) N-methylmorfolinu v 1 ml bezvodého

25.07.00

dimethylformamidu se při teplotě místnosti přidá 10 mg (0,14 mmol) hydrochloridu methylaminu a potom 40 mg (0,10 mmol) HATU. Po 3 hodinách se rozpouštědlo odstraní ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustí ve směsi acetonitril/voda a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 22 mg (88 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 2,57 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,03 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,72 (šs, 2H), 11,18 (s, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 478 (M+H).

Tabulka 1: Amidová analoga odvozená od C-6 karboxylové kyseliny

Příklad	Název	m/z (M+H)
787	ethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	492
788	dimethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	492
789	benzylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	554
790	(2-hydroxyethyl)amid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	508
791	bis-(2-hydroxyethyl)amid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	552
792	(+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-(morfolin-4-kar-	534

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	bonyl)piperazin-2-on	
793	methylkarbamoylmethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	535

Postupem popsaným výše se připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
794	(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina	458
795	methylester (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	472
796	amid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	457
797	ethylamid (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	458
798	(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]-6-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)piperazin-2-on	540

Příklad 799

methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

Roztok obsahující 42 mg (0,08 mmol) methylesteru (±)-1-(3-amino-4-kyano-benzyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny (příklad 99), 40 mg (0,48 mmol) 1,3,5-triazinu a 30 mg (0,48 mmol) ledové kyseliny octové v 1 ml absolutního ethanolu se udržuje za varu pod zpětným chladičem 16 hodin. Reakční směs se odpaří a potom se rozpustí ve směsi voda/acetonitril a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluor-

25.07.00

octová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 17 mg (32 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 3,47 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,71 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,72 (ABkvadruplet, Δ_{AB} = 248 Hz, J_{AB} = 16,5 Hz, 2H), 7,57 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,5 7 (šs, 2H) ppm; hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 546 (M+H).

Příklad 800

(±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina

1 ml vody se přidá k roztoku obsahujícímu 20 mg (0,03 mmol) methylesteru (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny (příklad 799) ve 2 ml směsi 1:1 tetrahydrofuran/methanol. Při teplotě místnosti se přidá 15 mg (0,35 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. Po 16 hodinách se reakční směs zředí vodou a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 12 mg (63 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 3,69 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,16

25.07.00

(d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,77 (šs, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ion-spray): m/z 532 (M+H).

Příklad 801

Amid (±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

Ke směsi obsahující 45 mg (0,08 mmol) (±)-1-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny (příklad 800), 18 mg (0,18 mmol) N-methylmorfolinu a 35 mg (0,09 mmol) HATU v 1 ml bezvodého dimethylformamidu se přidají 2 kapky (asi 0,5 mmol) 7N roztoku amoniaku v methanolu. Heterogenní směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí ve vodě a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 25 mg (46 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}HNMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 3,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,01 (m, 4H), 5,17 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,63 (šs, 2H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 531 (M+H).

Podle postupů popsaných výše se připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
802	ethylester (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	560
803	(+/-)-1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-	531

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina	
804	methylamid (+/-)-1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	544
805	ethylamid(+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny	558
806	dimethylamid (+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	558
807	(+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)piperazin-2-on	600

Příklad 808

Methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny

A. methylester (±)-1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiverazin-2-karboxylová kyselina

K roztoku obsahujícímu 1,17 g (2,6 mmol) methylester (±)-1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-6-oxopiperazin-2- karboxylové kyseliny (příklad 784, část B), 0,5 g (2,6 mmol) 5-chlorthiofen-2-yloxyoctové kyseliny (příklad 24) a 0,58 g (5,72 mmol) N-methylmorfolinu v 10 ml bezvodého dimethylformamidu se při teplotě místnosti přidá 1,09 g, 2,86 mmol) HATU. Po 1,5 hodině se reakční směs zředí 100 ml dichlormethanu a 100 ml bezvodého hydrogenuhličitanu sodného a vrstvy se rozdělí. Vodná vrstva se promyje čtyřikrát 100 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se jednou promyjí solankou, suší se nad síranem sodným, filtrují se a odpaří. Surový amid se suší pomocí velmi rychlé chromatografie za eluce směsí hexan/ethylacetát 4:1 až

25.07.00

1:2 za získání 1,5 g sloučeniny uvedené v názvu, která se použije přímo pro další reakci.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform, směs rotamerů přibližně 2:1) majoritní rotamer: δ 3,55 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,69 (m, 5H), 4,37 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,79 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,18-7,49 (m, 11H), 7,76 (m, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 627 (M+K).

B. methylester (±)-1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

0,5 ml koncentrované 12M kyseliny chlorovodíkové se při 0 °C přidá k roztoku obsahujícímu 1,5 g (2,39 mmol) methylesteru (±)-1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny ve 25 ml směsi methanol/tetrahydrofuran 4:1. Po 1,5 hodině se reakční směs odpaří do sucha a potom se extrahuje mezi 200 ml směsi ethylacetátu a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného 1:1 a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem a potom se spojené organické fáze promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří se. Surový zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (hexan/ethylacetát, 4:1 až 1:2) za získání 934 mg (84 % po dvou krocích) sloučeniny uvedené v názvu.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform, směs rotamerů přibližně 2:1) vybrané píky: δ 3,16 (přibl. dd, J = 14,0, 3,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,96 (přibl. dd, J = 3,8, 2,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,45 (šs, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,87 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 6,51 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,62 (šs, 1H), 7,35 (d,

25.07.00

J = 7,9 Hz, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 463 (M+H).

C. methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

Roztok obsahující 110 mg (0,25 mmol) methylester (±)-1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny, 207 mg (2,55 mmol) 1,3,5-triazinu a 157 mg (2,55 mmol) ledové kyseliny octové v 5 ml absolutního ethanolu se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří do sucha a potom se čistí pomocí chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 50 mg (32 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 3,34- 3,89 (m,2H), 3,60(s,3H), 4,14-4,54(m,3H), 4,64(šd, J=14,4Hz, 1H), 4,78-5,11 (m,3H), 6,19 (d,J = 4,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,71 (šs, 2H) ppm; hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 490 (M+H).

Příklad 809

methylamid (±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlor-thiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny

1 ml vody se přidá k roztoku obsahujícímu 20 mg (0,03 mmol) methylesteru (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlor-thiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny (příklad 808) v 2 ml směsi tetrahydrofuranu a méthanolu 1:1.

25.07.00

Při teplotě místnosti se přidají 3 mg (0,07 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. Po 16 hodinách se reakční směs zředí vodou a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) a po lyofilizaci se získá 25 mg (více než 100 %) asociované kyseliny ve formě bílé pevné látky, která se použije přímo pro další reakci. Ke směsi obsahující 12 mg (0,02 mmol) (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny, 19 mg (0,19 mmol) N-methylmorfolinu a 22 mg (0,05 mmol) HATU v 1 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 5 mg (0,19 mmol) hydrochloridu methylaminu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí ve vodě a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 7 mg (58 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) směs rotamerů: δ 2,51 (m, 3H), 4,07-4,54 (m, 6H), 4,87 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 8,06 (šs, 1H), 8,32 (šd, J = 8,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,61 (šs, 2H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): 489 (M+H).

Pomocí postupu popsaného výše se připraví následující sloučenina.

Příklad	Název	m/z (M+H)
810	ethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny	503

25.07.00

Příklad 811

(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina

0,5 ml vody se přidá k roztoku obsahujícímu 35 mg (0,08 mmol) methylesteru (±)-1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny (příklad 808, část B) v 1 ml směsi tetrahydrofuranu a methanolu 1:1. Při teplotě místnosti se přidají 4 mg (0,10 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. Po 16 hodinách se přidá další část 4 mg (0,10 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného a reakční směs se míchá další 2 hodiny a potom se zředí vodou a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) a po lyiofilizaci se získá 40 mg (95 %) asociované kyseliny ve formě bílé pevné látky, která se použije přímo při další reakci. Hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 449 (M+H).

Roztok obsahující 20 mg (0,03 mmol) (+/-)-1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny, 28 mg (0,34 mmol) 1,3,5-triazinu a 20 mg (0,34 mmol) ledové kyseliny octové v 6 ml absolutního ethanolu se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří do sucha a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) za získání 15 mg (75 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné pevné látky.

^{1}H NMR (300MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 3,75-4,38 (m,5H), 4,67(d, J= 14,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 5,09 (šd, J = 16,0 Hz, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,71 (m, 1H),

25.07.00

7,64 (m, 2H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,64 (šs, 2H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 476 (M+H).

Příklad 812

4-Prop-2-inyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on

A. t-butylester 2-(2-oxo-4-prop-2-inylpiperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Roztok obsahující 4,3 g (13,0 mmol) t-butylester 2-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (příklad 69) v 250 ml acetonitrilu se ochladí na 0 °C. K reakční směsi se přidá 1,98 g (14,3 mmol) uhličitanu draselného a potom 1,55 g propargylbromidu (13,0 mmol). Směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti a při této teplotě se udržuje do té doby, než se podle TLC analýzy nespotřebuje veškerá výchozí látka (asi 8 hodin). Směs se odpaří do sucha a extrahuje se mezi 200 ml hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml dichlormethanu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát 100 ml dichlormethanu a spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se nad síranem sodným, filtrují se a odpaří. Surový zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (dichlormethan až 5 % methanol/dichlormethan) za získání 3,38 g (70 % sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 1,69 (s, 9H), 2,34 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,45 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,95 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 6,42 (šs, 1H), 7,88 (dd, J = 5,8, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J 0,8 Hz, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (El): m/z 368 (M+).

25.07.00

B. 4-Prop-2-inyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on

K roztoku obsahujícímu 1,3 g (3,53 mmol) t-butylesteru 2-(2-oxo-4-prop-2-inylpiperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny se při 0 °C přidá 20 ml kyseliny trifluoroctové. Po 6 hodinách se reakční směs odpaří do sucha a potom se extrahuje mezi 500 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml dichlormethanu a vrstvy se rozdělí. Vodná vrstva se extrahuje čtyřikrát 100 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří. Surová látka se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (dichlormethan až 10 % methanol/dichlormethan) za získání 616 mg (65 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 2,27 (přibl. t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,83 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,34 (šs, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (EI): m/z 268 (M+).

Příklad 813

1,4-Bis-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on

A. t-butylester 2-{4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)-prop-2-inyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Roztok obsahující 100 mg (0,27 mmol) t-butylesteru 2-(2-oxo-4-prop-2-inyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (příklad 812), 87 mg (0,27 mmol) t-butylesteru (3-jod-pyridin-4-yl)karbamové kyseliny (příklad 69, část B), 110 mg (1,08 mmol) triethylaminu, 10 mg (0,013 mmol)

25.07.00

$(Ph_3P)_4PdCl_2$ a 1 mg (0,008 mmol) jodidu měďného v 5 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti. Po 5 hodinách se reakční směs zředí 50 ml ethylacetátu a 50 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje 25 ml ethylacetátu a spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (dichlormethan až 10 % methanol/dichlormethan) za získání 77 mg (51 %) SC41 ve formě bezbarvého oleje.

^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform, směs rotamerů přibližně 2:1) majoritní rotamer: δ 1,53 (s, 914), 1,69 (s, 9H), 2,98 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,75 (m, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (ISP smyčka): m/z 561 (M+H).

B. t-butylester 2-[4-(1-t-butoxykarbonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

42 mg (0,27 mmol) 1,8-Diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu se přidá k suspenzi obsahující 77 mg (0,14 mmol) t-butylesteru 2-{4-[3-(4-t-butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)-prop-2-inyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny (SC41) v 10 ml bezvodého acetonitrilu a směs se zahřívá na 50 °C. Po 4 hodinách se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se extrahuje mezi 50 ml dichlormethanu a 50 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 25 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří se za získání 85 mg SC42 ve formě surové pevné látky, která se použije přímo, bez dalšího čištění. ^{1}H NMR (300 MHz, deuterochlorform) δ 1,68 (s,

25.07.00

9H), 1,70 (s, 9H), 2,91 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,95 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,76 (šs, 1H), 8,82 (šs, 1H) ppm; hmotnostní spektrum (EI): m/z 561 (M+H).

C. 1,4-Bis-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-pipezin-2-on

K roztoku obsahujícímu 85 mg (0,14 mmol) t-butylesteru 2-[4-(1-t-Butoxykarbonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml dichlormethanu se při 0 °C přidá 1 ml kyseliny trifluoroctové a roztok se pomalu ohřeje na teplotu místnosti. Po 16 hodinách se reakční směs odpaří do sucha, zředí se vodou a čistí se pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (pufr A: voda/0,1% hmot. kyselina trifluoroctová; pufr B: acetonitril/0,1 % hmot. kyselina trifluoroctová; gradient 0 % B až 60 % B během 30 minut) a po lyofilizaci se získá 35 mg (36 % po dvou krocích) SC43 ve formě světle žluté pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid) δ 2,80 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 14,91 (šs, 2H) ppm; hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 361 (M+H). $C_{23}H_{25}ClN_4OS$ hmotnostní spektrum m/z: 441, 443.

Příklad 814

2-Amino-4-[4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-piperidin-1-ylmethyl]benzonitril

A. ethylester {1-[(3-benzhydrilidenamino)-4-kyanobenzyl]-2-oxopiperidin-4-yl}octové kyseliny

25.07.00

140 mg (3,51 mmol) hydridu sodného se přidá ke studenému roztoku 500 mg (2,70 mmol) ethylesteru (2-oxopiperidin-4-yl)octové kyseliny v 10 ml tetrahydrofuranu. Po 45 minutách míchánise přidá 1,43 g (3,82 mmol) 2-(benzhydrylidenamino)-4-brommethylbenzonitrilu (příklad 13) a reakční směs se nechá míchat přes noc. Tetrahydrofuran se odstraní a zbytek se převede do 150 ml ethylacetátu. Přebytek hydridu sodného se rozloží přidáním 5 ml vody a směs se normálně zpracuje. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 50 % ethylacetát/hexan za získání 732 mg (57 %) ethylesteru {1-[3-benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-2-oxopiperidin-4-yl}octové kyseliny ve formě žluté pevné látky. $C_{30}H_{29}N_3O_3$ hmotnostní spektrum m/z: 480, 482. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{30}H_{29}N_3O_3$: C, 75,13; H, 6,09; N, 8,76; nalezeno C, 73,01; H, 6,02; N, 8,46.

B. {1-[3-benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-2-oxopiperidin-4-yl}-octová kyselina

K roztoku 732 mg (1,53 mmol) ethylesteru 1-[3-benzhydrylidenamino)-4-kyano-benzyl]-2-oxopiperidin-4-yl)octové kyseliny v 5 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,53 ml (1,53 mmol) 1N roztoku hydroxidu sodného. Po čtyřech hodinách míchání se tetrahydrofuran odstraní a přidá se 500 ml ethylacetátu. Reakční směs se okyselí na pH 6 a směs se normálním způsobem zpracuje. Získá se 571 mg (83 %) požadované karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

C. N-(2-amino-5-chlorfenyl)-2-{1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenyl]-2-oxo-piperidin-4-yl}acetamid

K suspenzi 190 mg (0,4222 mmol) {1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenzyl]-2-oxopiperidin-4-yl)octové kyseliny v 5 ml tetrahydrofuranu a 3 ml dichlormethanu se přidá 0,09 ml (0,633

25.07.00

mmol) triethylamin. Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se 0,422 ml (0,422 mmol) 1M roztoku isopropylchloroformiátu v toluenu. Homogenní směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se 150 mg (1,06 mmol) 4-chlor-1,2-fenylendiaminu.Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Těkavá rozpouštědla se odpaří a zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (5 % methanol/ethylacetát) za získání 200 mg (82 %) N-(2-amino-5-chlorfenyl)-2-{1-[3-(benzhydrylidenamino)-4-kyanobenyl]-2-oxo-piperidin-4-yl)}-acetamidu. $C_{34}H_{30}ClN_5O_2$ hmotnostní spektrum m/z: 576, 578.

D. 2-(Benzhydrylidenamino)-4-[4-(6-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperidin-1-ylmethyl]benzonitril

200 mg (0,35 mmol) acetamidu se rozpustí ve 2 ml kyseliny octové a a zahřívá se 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Kyselina octová se odpaří a zbytek se převede do ethylacetátu a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po odpaření rozpouštědla se získá 200 mg (100 %) 2-(benzhydrylidenamino)-4-[4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperidin-1-ylmethyl]benzonitrilu, který se dále použije bez čištění. $C_{34}H_{28}ClN_5O_5$ hmotnostní spektrum m/z:+ 558, 560.

E. Hydrochlorid 2-amino-4-[4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-piperidin-1-ylmethyl]benzonitrilu

220 mg (0,36 mmol) výše uvedeného benzonitrilu se rozpustí v 5 ml methanolu. Do ledem chlazeného methanolového roztoku se probublává kyselina chlorovodíková a potom se přidají 3 kapky vody. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se methanol odpaří. Získaná bílá pevná látka se trituruje ethylacetátem. Po sušení za vysokého vakua se získá 145,6 mg (87 %) hydrochloridu 2-amino-4-[4-(6-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperi-

25.07.00

din-1-ylmethyl]benzonitrilu ve formě bílé pevné látky. $C_{21}H_{20}ClN_5O$: hmotnostní spektrum m/z: 394, 396.

Příklad 815

4-[4-(6-Chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperidin-1-ylmethyl]benzamidin

Do ledově studeného roztoku 127 mg (0,336 mmol) 4-[4-(6-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperidin-1-ylmethyl]-benzonitrilu v 10 ml methanolu se probublává kyselina chlorovodíková. Roztok také obsahuje 3A molekulová síta. Roztok se udržuje při teplotě -30 °C 48 hodin. Methanol se odpaří na rotační odparce. Přidá se 15 ml čerstvého methanolu a potom se zavádí proud plynného amoniaku. Reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se filtruje při teplotě místnosti, z matečných louhů se odpaří methanol a získaný zbytek se čistí pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (0 až 50 % acetonitril/voda). Produkt se izoluje ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 105 až 110 °C. $C_{21}H_{22}ClN_5O$ hmotnostní spektrum m/z: 396, 398. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{21}H_{22}ClN_5O.2C_2HF_3O_2$: C, 48,13; H, 3,88; N, 11,22; nalezeno: C, 45,05; H, 3,52; N, 9,89.

Příklad 816

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethlyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-piperidin-2-on

K roztoku 143 mg (0,308 mmol) hydrochloridu 2-amino-4-[4-(6-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-piperidin-1-ylmethyl]-benzonitrilu (příklad 814, část E) v 2 ml ethanolu se přidá 0,05 ml (0,366 mmol) triethylaminu, 0,02 ml (0,366 mmol) ledové kyseliny octové a 15 mg (0,183 mmol) triazinu. Získaná směs se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Těkavá rozpou-

25.07.00

štědla se odpaří na rotační odparce a zbytek se čistí pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (0 až 50 % acetonitril/voda). Získá ae 110 mg (55 %) požadovaného produktu ve formě bílého prášku o teplotě tání 128 až 132 °C. $C_{22}H_{21}ClN_6O$ hmotnostní spektrum m/z: 421, 423. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{21}ClN_6O$: C, 48,12; H, 3,57: N, 12,95; nalezeno: C, 45,79; H, 3,68, N, 11,94. ^1H NMR (deuterochloroform) δ: 8,67 (s, 1H); 8,31 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 7,83-7,55 (m, 5H); 4,93-4,73 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 2H); 2,71-2,58 (m, 2H); 2,43-2,33 (m, 1H); 2,07-2,01 (m, 1H); 1,82 - 1,69 (m, 1H).

Příklad 817

4-(6-Chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-1-(2,4-diamino-chinazolin-7-ylmethyl)piperidin-2-on

70 mg (0,15 mmol) Hydrochloridu 2-amino-4-[4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperidin-1-ylmethyl]benzonitrilu (příklad 814, část E), 1,0 ml pyridinu a 150 mg (1,33 mmol) čerstvě připraveného hydrochloridu chloroformamidu se umístí do uzavřené nádoby a zahřívá se na 200 °C. Získaná směs se zahřívá 24 hodin. Surová reakční směs se přímo čistí pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (0 až 50 % acetonitril/voda). Získá se 53 mg (45 %) produktu ve formě hnědavé pevné látky. $C_{22}H_{22}ClN_7O$ hmotnostní spektrum m/z: 436, 438. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{22}ClN_7O$: C, 43,23; H, 3,24, N, 12,60; nalezeno: C, 43,16; H, 3,44; N, 13,40.

Příklad 818

1-(4-Amino-2-methylchinazolin-7-ylmethlyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperidin-2-on

Proud chlorovodíku se přerušovaně 6 hodin probublává do ledově studené směsi 57 mg (0,123 mmol) hydrochloridu 2-amino-4-[4-(6-

25.07.00

chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperidin-1-ylmethyl]-benzonitrilu (příklad 814, část E) a 0,03 ml (0,93 mmol) acetonitrilu v 1,5 ml dioxanu. Dioxan se odstraní a zbytek se čistí pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (0 až 40 % acetonitril/voda). Získá se 9,5 mg (12 %) požadovaného produktu ve formě čirého vosku. $C_{23}H_{23}ClN_6O$ hmotnostní spektrum m/z: 435, 437.

Pomocí způsobů popsaných výše se získají následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
819	(3S,5R)-4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	441, 443
820	(3S,5S)-4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	441, 443
821	4-{4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}-benzamidin	431, 433
822	(3R,5S)-4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin	441, 443

Příklad 823

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)ethyllacetamid

A. benzylester 4-t-butoxykarbonylmethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 4,68 g (20 mmol) benzylesteru 3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny se při 0 °C přidá 880 mg (22 mmol; 60% disperze v oleji) hydridu sodného. Suspenze se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a přidá se 4,68 g (24 mmol) t-butylbromacetátu. Získaná směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Po zředění 200 ml ethylacetátu se směs promyje 3x50 ml solanky. Po odpaření organické fáze se získá surový zbytek, který se

25.07.00

čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 30 % ethylacetát/hexan za získání 5,57 g (80 %) benzylesteru 4-t-butoxykarbonylmethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

B. t-Butylester (2-oxopiperazin-1-yl)octové kyseliny

2,0 g (5,75 mmol) benzylesteru 4-t-butoxykarbonylmethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 20 ml kyseliny octové. Přidá se 100 mg 5% palladia na uhlí a reakční směs se míchá ve vodíkové atmosféře přes noc. Směs se filtruje a odpaří. Přidá se ethylacetát a směs se neutralizuje na pH 7 pomocí 1N roztoku hydroxidu sodného. Organická fáze se odpaří a získá se 1,22 g t-butylesteru (2-oxopiperazin-1-yl)octové kyseliny.

C. t-butylester [4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]octová kyselina

K roztoku 1,22 g (5,7 mmol) t-butylesteru (2-oxopiperazin-1-yl)octové kyseliny v 10 ml dichlormethanu se přidá 1,2 ml (8,55 mmol) triethylaminu a 1,52 g (5,7 mmol) 6-chlorbenzothiofensulfonylchloridu (1,52 g, 5,7 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (50 % ethylacetát/hexan) se získá 2,3 g (92 %) t-butylesteru [4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin- 1-yl]octové kyseliny.

D. [4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-octová kyselina

500 mg (1,13 mmol) t-butylesteru [4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]octové kyseliny se rozpustí v 1 ml kyseliny trifluoroctové a 3 ml dichlormethanu. Rozpouštědla se azeotropicky odpaří s toluenem. Izoluje se 438 mg [4-(6-

25.07.00

chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]octové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

E. 2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid

K 47 mg (0,12 mmol) suspenze [4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]octové kyseliny v 2 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,025 ml (0,18 mmol) triethylaminu. Směs se ochladí na 0 °C a přidá se 0,12 ml (0,12 mmol) 1M roztoku isopropylchloroformiátu v toluenu. Směs se míchá 15 minut a přidá se 13,3 mg (0,12 mmol) histaminu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po čištění pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi se získá 17 mg (25 %) trifluoracetátu 2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]acetamidu ve formě pevné látky o teplotě tání 77 až 82 °C; hmotnostní spektrum m/z 482 (M+H).

Pomocí způsobu popsaného v příkladu 823 se ze vhodných výchozích látek připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
824	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyridin-4-ylacetamid	465, 467
825	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyridin-3-ylmethylacetamid	479, 481
826	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-piperidin-4-yl-acetamid	472, 473
827	N-(1-Karbamimidoylpiperidin-4-yl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid	513, 515
828	ethylester 5-(2-{2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetylamino}-ethyl)imidazol-1-karboxylové kyseliny	554, 556
829	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin- 1-yl]-N-pyrimidin-4-ylacetamid	466, 468
830	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-fenylacetamid	464, 466
831	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-	506, 508

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	oxopiperazin- 1-yl]-N-(9H-purin-6-yl)-acetamid	
832	N-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid	509, 511
833	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin1-yl]-N-(3-imidazol-1-ylpropyl)-acetamid	496, 498
834	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid	496, 498
835	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-4-ylethyl)-acetamid	493, 495
836	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid	496, 498
837	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-2-ylethyl)-acetamid	493, 495
838	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-3-ylethyl)-acetamid	493, 495
839	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-imidazol-1-yl)ethyl]-acetamid	482, 484
840	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)ethyl]acetamid	495, 497
841	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid	496, 498
842	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(4-dimethylamino-[1,3,5]-triazin-2-yl)-acetamid	510, 512
843	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-methyl-N-pyridin-4-yl-acetamid	479, 481
844	N-[2-(2-Aminopyridin-4-yl)-ethyl]-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid	508, 510
845	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(4-methylthiazol-5-yl)ethyl]acetamid	513, 515
846	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-(2-thiazol-4-ylethyl)-	499, 501

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
	acetamid	
847	trifluoracetát 2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(3-guanidinopropyl)acetamidu	487, 489
848	N-(3-Aminopropyl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid	445, 447
849	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(2-merkapto-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid	514, 516
850	N-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)ethyl]-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid	514, 516
851	2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-methyl-N-(2-pyridin-4-ylethyl)acetamid	507, 509
852	2-[4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid	528, 530

Příklad 853

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[3-(3H-imidazol-4-yl)-propyl]piperazin-2-on

A. benzylester 3-oxo-4-[3-(3-trityl-3H-imidazol-4-yl)-allylpiperazin-1-karboxylové kyseliny

702 mg (3,0 mmol) benzylesteru 3-oxopiperazin-1-karboxylové kyselinu se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a ochladí na 0 °C. Přidá se 148 mg (3,7 mmol, 60% disperze) hydridu sodného, potom se přidá 473 mg (1,2 mmol 5-(3-chlorpropenyl)-1-trityl-1H-imidazolu. Získaná směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Většina dimethylformamidu se odstraní za vysokého vakua. Reakční směs se zředí 250 ml ethylacetátu a rozloží se vodou. Dvě vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 2x100 ml ethylacetátu a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci se filtrát odpaří a čistí se pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 50 % ethylacetát/hexan za získání 360 mg 3-oxo-

25.07.00

4-[3-(3-trityl-3H-imidazol-4-yl)allylpiperazin-1-karboxylové kyseliny kyselina benzyi ester jako požadovaného produktu.

B. benzylester 4-[3-(3-t-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-allyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny

360 mg (0,62 mmol) benzylester 3-oxo-4-[3-(3-trityl-3H-imidazol-4-yl)allylpiperazin-1-karboxylové kyseliny se energicky míchá v 10 ml 30% roztoku trifluoroctové kyseliny a dichlormethanu. Těkavá rozpouštědla se odpaří ve vakuu a surový produkt se převede do 10 ml dichlormethanu. K roztoku se přidá 0,5 ml pyridinu a 176 mg (0,81 mmol) diterc.butyldikarbonátu a získaná směs se nechá míchat přes noc. Reakční směs se odpaří a čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 20 % ethylacetát/hexan a získá se 100 mg benzylesteru 4-[3-(3-t-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-allyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny.

C. t-butylester 5-{3-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]propyl}imidazoi-1-karboxylové kyseliny

15 mg 10% palladia na uhlí se přidá k roztoku 50 mg (0,114 mmol) benzylesteru 4-[3-(3-t-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-allyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml methanolu. Reakční směs se nechá míchat přes noc v atmosféře vodíku. Palladium se odfiltruje a těkavá rozpouštědla se odpaří na rotační vakuové odparce. 50 mg (0,114 mmol) surového produktu se znovu rozpustí v 5 ml dichlormethanu. Přidá se 0,06 ml (0,43 mmol) triethylaminu, 39 mg (0,15 mmol) 6-chlor- benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a získaná směs se míchá přes noc. Surový produkt se přímo čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 30 % ethylacetát/hexan za získání 30 mg t-butylesteru 5-{3-[4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-

25.07.00

sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]propyl}-imidazol-1-karboxylové kyseliny.

D. 4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[3-(3H-imidazol-4-yl)propyl]-piperazin-2-on

30 mg (0,055 mmol) t-butylesteru 5-{3-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]propyl}imidazol-1-karboxylové kyseliny se míchá energicky ve 2 ml 30 % roztoku trifluoroctové kyseliny a dichlormethanu. Reakce se ukončí po 3 hodinách. Těkavá rozpouštědla se odstraní na rotační vakuové odparce a gumovitá pevná látka se trituruje několikrát etherem za získání 30 mg trifluoracetátu 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[3-(3H-imidazol-4-yl)-propyl]piperazin-2-onu ve formě žluté pevné látky.

$C_{18}H_{19}ClN_4O_3S_2$ (m/z)+: 439, 441. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{18}H_{19}ClN_4O_3S_2.C_2HF_3O_2$: C, 43,44; H, 3,65; N, 10,13; nalezeno C, 42,03; H, 3,55; N, 8,26.

Pomocí postupů popsaných výše se připraví následující sloučeniny.

854; 4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]piperidin-1-karboxamidin; 470, 472 Cl izotopy

Příklad	Název	m/z (M+H)
855	4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperazin-2-on	457, 459 Cl izotopy
856	4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(3-pyridin-4-yl-propyl)piperazin-2-on	450, 452 Cl izotopy
857	4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-piperidin-4-yl-butyl)piperazin-2-on	470, 472 Cl izotopy
858	4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(2-piperidin-4-yl-ethyl)piperazin-2-on	442
859	4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(3-piperidin-4-yl-propyl)piperazin-2-on	456

25.07.00

Příklad 860

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)-benzyl]piperazin-2-on

A. benzylester 3-methoxymethyl-4-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)-benzyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví pomocí způsobu popsaného v příkladu 66, část A, náhradou 5-(4-brommethylfenyl)-2-methoxypyridinu za 4-brommethyltolunitril a benzylesteru 2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny za benzylester 3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny; hmotnostní spektrum (ISP) m/z 476, (M+H).

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví odstraněním chránící skupiny z benzylesteru 3-methoxymethyl-4-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 75, část C. Surový amin se potom kondenzuje podle postupu popsaného v příkladu 123 s 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akrylovou kyselinou (příklad 25). Hmotnostní spektrum (ISP)) m/z 516, 518, (M+H), Cl izotopy.

Podle způsobu popsaného v příkladu 860 se připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
861	4'-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]bifenyl-2-karbonitril	522, 524 Cl izotopy
862	4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-chlor-3-hydroxybenzyl)-piperazin-2-on	471, 473
863	1-Benzyl-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on	421, 423 Cl izotopy
864	4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-chlorbenzyl)piperazin-2-on	455, 457 Cl izotopy

25.07.00

Příklad	Název	m/z (M+H)
865	4-[(4-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on	516, 518 Cl izotopy
866	4-[(5-Chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-1-[4-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	502, 504 Cl izotopy
867	4-[(5-Chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on	516, 518 Cl izotopy
868	4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-1-[4-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on	502, 504 Cl izotopy
869	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on	482
870	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-(S)-methyl-1-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-benzyl]piperazin-2-on	468
871	1-Bifenyl-4-ylmethyl-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on	
872	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-[4-(6-hydroxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-1-on	498, 500 Cl izotopy
873	4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on	512, 514 Cl izotopy

Příklad 874

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on

A. 2-Amino-4-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)benzonitrile

K roztoku 4,0 g (10,0 mmol) hydrochloridu benzylesteru 4-(3-amino-4-kyano-benzyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny v 45 ml methanolu a 10 ml dichlormethanu se přidá 0,6 g 10% palladia na uhlí. Směs se míchá ve vodíkové atmosféře za atmosférického tlaku 2 hodiny, potom se filtruje přes lůžko z křemeliny. Filtrát se odpaří a zbytek se čistí pomocí

25.07.00

kolonové chromatografie za eluce směsí 10 % 7M amoniaku v methanolu/dichlormethan za získání 1,62 g (7,0 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 7,34 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,04 (šs, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,77 (šs, 1H); hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 231 $(M+H)^+$.

B. 2-Amino-4-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl)]benzonitril

Ke studenému roztoku (0 °C) 0,345 g (1,5 mmol) 2-amino-4-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)-benzonitrilu v 2 ml dimethylformamidu se přidá 0,311 g (2,25 mmol) jemně rozetřeného bezvodého uhličitanu draselného a směs se nechá míchat 20 minut. K této směsi se přidá roztok 0,392 g (1,5 mmol) 2-brommethyl-benzo[b]-thiofenu ve 3 ml dimethylformamidu, chladící lázeň se odstraní a směs se míchá 2 hodiny. Reakční směs se odpaří za vysokého vakua a zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 55 % ethylacetát/5 % methanol/hexan za získání 0,477 g (1,16 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,06 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,09 (šs, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,72 (m, 2H); hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 411, 413 $(M+H)^+$, Cl izotopy.

C. 1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on

Ke studenému roztoku (0 °C) 0,365 g (0,89 g) 2-amino-4-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-

25.07.00

benzonitrilu v 2,1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se přikape roztok 0,068 g (0,98 mmol) nitritu sodného v 0,2 ml vody. Reakční směs se přidá ke studenému roztoku (0 °C) 1,61 g (7,12 mmol) dihydrátu chloridu cínatého v 0,62 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 3 ml vody. Sraženina se odfiltruje za vakua a suší se za vysokého vakua. Surová pevná látka se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 10 % 7M amoniaku v methanolu/duchlormethan za získání 0,144 g (0,34 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,35 (šs, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,40 (šs, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,70 (št, 2H); hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 426 $(M+H)^+$. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{21}H_{20}N_5OSCl;(H_2O)_{0,25}$: C, 58,6; H, 4,8; N, 16,3; nalezeno C, 58,6; H, 4,7; N, 15,9. teplota tání = 246-248 °C.

Příklad 875

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)]-piperazin-2-on

A. 2-Amino-4-{4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl}-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví za použití v podstatě stejného způsobu, jako je popsáno v příkladu 874, část B za použití 2-(3-brompropenyl)-5-chlorthiofenu. Hmotnostní spektrum (EI): m/z 386, 388 (M^+), Cl izotopy.

B. 1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)]piperazin-2-on

25.07.00

Sloučenina uvedená v názvu se připraví za použití v podstatě stejného postupu, jako je uvedeno v příkladu 874, část C.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,32 (šs, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,32 (šs, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,19 (št, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,64 (št, 2H); hmotnostní spektrum (EI): m/z 401, 403 (M^+), Cl izotopy. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{19}H_{20}ClN_5OS$: C, 56,8; H, 5,0; N, 17,4; nalezeno C, 56,6; H, 4,8; N, 17,2. Teplota tání = 167-169 °C

Příklad 876

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on

A. 2-Amino-4-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví za použití stejného postupu, jako je popsáno v příkladu 874, část B kromě toho, že se použije 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid (příklad 1). Hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 461, 463 $(M+H)^+$, Cl izotopy.

B. 1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví pomocí stejného postupu, jako je popsáno v příkladu 874, část C.

^{1}H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,29 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,30 (šs, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (m, 2H); hmotnostní spektrum (ionspray): m/z 476, 478 $(M+H)^+$, Cl izotopy. Elementární analýza:

25.07.00

vypočteno pro $C_{20}H_{18}ClN_5O_3S_2$: C, 50,5; H, 3,8; N, 14,7; nalezeno C, 50,3; H, 3,6; N, 14,5. Teplota tání = 274-276 °C.

Za použití postupů popsaných výše se připraví následující sloučeniny.

Příklad	Název	m/z (M+H)
877	4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-(S)-methyl-3,6-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin	441, 443 Cl izotopy
878	4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-(R)-methyl-3,6-dioxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin	441, 443 Cl izotopy
879	3-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin	427, 429 Cl izotopy
880	4-[4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin	427, 429 Cl izotopy

Inhibice faktoru Xa

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují srážení krve, protože jsou schopné inhibovat předposlední enzym v koagulační kaskádě, čímž dochází ke kontrole aktivity faktoru Xa. Jak aktivita volného faktoru Xa, tak faktoru Xa obsaženého v prothrombinázovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, vápník a fosfolipid) se inhibují sloučeninami vzorce I. Inhibice aktivity faktoru Xa se dosáhne přímým vznikem komplexu mezi inhibitorem a enzymem a je proto nezávislá na plasmovém kofaktoru antithrombinu III. Účinné inhibice aktivity faktoru Xa se dosáhne podáváním sloučenin buď prostřednictvím perorálního podávání, kontinuální nitrožilní infuze, pomocí jednorázového nitrožilního podání nebo jakoukoli jinou parenterální cestou, pomocí které se dosáhne požadovaného účinku na prevenci aktivity faktoru Xa indukované vznikem thrombinu z prothrombinu.

Antikoagulační terapie je určena pro léčení a profylaxi různých thrombotických stavů jak žilního, tak tepenného systému. V tepenném systému je abnormální vznik thrombu primárně spojen

25.07.00

s věnčitými tepnami, mozkouvou a periferní vaskulaturou. Mezi onemocnění související s thrombotickou okluzí těchto cév patří akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní angina, thromboembolismus, akutní uzavření cév v souvislosti s thrombolytickou terapií a perkutánní transluminální koronární angioplastikou (PTCA), přechodný ischemický záchvat, mrtvice, přerušované kulhání a štěp pro kardiovaskulární chirurgii věnčitých (CAGB) nebo periferních tepen. Chronická antiokoagulační terapie může být také výhodná při prevenci luminálního zúžení cév (restenozy), ke které často dochází po PTCA a CAGB a při zachování přístupu k cévám pacienta při dlouhodobé hemodialýze pacienta. Pokud jde o žilní systém, dochází k pathologickému vzniku thrombu často u žil dolních končetin po operacích břicha, kolene a kyčle (hluboká cévní thrombóza, DVT). DVT potom způsobuje dispozici pacienta k vyššímu riziku plicního thromboembolismu. Systémová, roztroušená nitrocévní koagulopathie (DIC) se obecně vyskytuje v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny. Tento stav se vyznačuje rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plasmových inhibitorů, čímž dojde ke vzniku uzávěrů v mikrocévních systémech určitých orgánů, které ohrožují život. Indikace uvedené výše zahrnují některé možné klinické situace, kdy je vhodná antikoagulační terapie, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Odborníci pracující v této oblasti jsou si dobře vědomi okolností vyžadujících buď akutní nebo chronickou profylaktickou antikoagulační terapii.

Souhrnné výsledky pokusů také ukazují, že aktivace prothrombinu je pouze jednou z biologických aktivit faktoru Xa. Předpokládá se, že EPR-1 (efektor receptoru-1 buněčné proteázy, rozlišující faktor Xa) zprostředkuje některé interakce stěn cév pomocí faktoru Xa. Ukázalo se, že se exprimuje v buňkách endotelu cév lidského pupečníku, buňkách hladké svaloviny a krevních

25.07.00

destiček krys (McKenzie, a kol., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 16 1285-91 (1996); také F Bono a kol., J. Cell. Physiol. 172 36-43 (1997), AC Nicholson, a kol., J. Biol. Chem. 271 28407-13 (1996), J.M. Herbert, a kol., J. Clin. Invest. 101 993-1000 (1998)). Tato interakce proteáza-receptor nemusí zprostředkovat pouze vznik thrombinu katalyzovaný prothrombinázou, ale také různé buněčné funkce, jako je proliferace buněk, uvolnění PDGF a syntéza DNA. Bylo také zjištěno, že je mitogenní účinek faktoru Xa závislý na enzymatické aktivitě faktoru Xa (F. Bono, a kol., J. Cell. Physiol. 172 36-43 (1997), J.M. Herbert, a kol., J. Clin. Invest. 101 993-1000 (1998)). TAP například inhibuje mitogenezi lidských a krysích kultivovaných buněk hladné svaloviny cév (F. Bono, a kol., J. Cell. Physiol. 172 36-43 (1997)). Při studii na modelu poškození krční tepny králíka za přístupu vzduchu byla detekována zvýšená exprimace EPR-1 po poškození cévy. Zvířata ošetřená specifickým inhibitorem faktoru Xa (DX-9065a) vykazují nižší neointimální proliferaci. Důležitá řídící úloha faktoru Xa při procesu koagulace spojená s jeho mitogenními účinky ukazuje na to, že je faktor Xa zahrnut do vzniku thrombinu na luminálním povrchu buněčné stěny a že přispívá k atherothrombotickému procesu a abnormální proliferaci cévních buněk, což vede k restenóze a angiogenezi.

Tyto sloučeniny se mohou použít samotné nebo v kombinaci s jinými diagnostickými, antikoagulačními, protidestičkovými nebo fibrinolytickými činidly. Například doplňkové podávání inhibitorů aktivity faktoru Xa se standardními heparinovými inhibitory, nízkomolekulárními heparinovými inhibitory nebo přímými inhibitory thrombinu (tj. hirudinem), aspirinem, antagonisty receptoru fibrinogenu, streptokinázou, urokinázou a/nebo aktivátorem tkáňového plasminogenu může vést k vyšší antithrombotické nebo thrombolytické účinnosti. Sloučeniny podle

25.07.00

předkládaného vynálezu se mohou podávat při léčení thrombotických komplikací různým živočichům, jako jsou primáti, včetně člověka.

Inhibice faktoru Xa není vhodná pouze při antikoagulační terapii pacientů s thrombotickým onemocněním, ale je vhodná také kdykoli, když se požaduje inhibice srážení krve, například při prevenci koagulace při skladování úplné krve a při prevenci koagulace jiných biologických vzorků pro testování nebo skladování. Inhibitor aktivity faktoru Xa se tedy může přidat nebo se může uvést do styku s jakýmkoli médiem obsahujícím faktor Xa, u kterého se požaduje inhibice koagulace krve.

Kromě použití při antikoagulační terapii je možné inhibitory faktoru Xa použít pro léčení nebo prevenci jiných onemocnění, při kterých hraje thrombin fyziologickou roli. Například se předpokládá, že thrombin přispívá k chorobnosti a úmrtnosti takových chronických a degenerativních onemocnění, jako je arthritida, rakovina, atheroskleróza a Alzheimerova choroba, protože je schopen regulovat mnoho různých typů buněk prostřednictvím specifického štěpení a aktivace receptoru thrombinu na povrchu buněk, mitogenního efektu, různých funkcí buněk, jako je buněčná proliferace, například abnormální proliferace cévních buněk vedoucí k restenóze nebo angiogenezi, uvolnění PDGF a syntézy DNA. Inhibice faktoru Xa bude účinně blokovat vznik thrombinu a proto bude neutralizovat jakýkoli fyziologický vliv thrombinu na různé typy buněk.

Podle dalšího provedení tedy předkládaný vynález poskytuje způsob léčení lidského nebo živočišného pacienta trpícího fyziologickým stavem, který je možné zlepšit podáváním inhibitoru aktivity faktoru Xa, například onemocnění, která jsou uvedena výše, přičemž tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I nebo prostředku, který obsa-

25.07.00

huje sloučeninu vzorce I, pacientovi. „Účinné množství" znamená množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu způsobující inhibici aktivity faktoru Xa a tak vyvolání terapeutického efektu.

Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceutické kompozice, které obsahují nejméně jednu sloučeninu vzorce I ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo povlakem.

Prakticky se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávat parenterálně, nitrožilně, podkožně, nitrosvalově, do tlustého střeva, nasálně, intraperitoneálně, rektálně nebo parenterálně.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být přítomny ve formách umožňujících podávání většinou vhodných způsobů a vynález se tedy také týká farmaceutických kompozic obsahujících nejméně jednu sloučeninu podle předkládaného vynálezu, které jsou vhodné pro použití v humánní nebo veterinární medicíně. Tyto kompozice se mohou připravit pomocí běžných způsobů, za použití jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných adjuvantů nebo přísad. Mezi adjuvanty patří například ředidla, sterilní vodná média a různá netoxická vodná rozpouštědla. Kompozice mohou být přítomny ve formě tablet, pilulek, granulí, prášků, vodných roztoků nebo suspenzí, injektovatelných roztoků, elixírů nebo sirupů a mohou obsahovat jedno nebo více činidel vybraných ze skupiny, kterou tvoří sladidla, příchutě, barviva nebo stabilizátory, které umožňují vznik farmaceuticky přijatelných přípravků.

Výběr vehikula a obsah aktivní látky ve vehikulu se obvykle určí podle rozpustnosti a chemických vlastností produktu, konkrétního způsobu podávání a podmínek, které je mohou nastat ve farmaceutické praxi. Pro přípravu tablet se mohou například

25.07.00

použít přísady, jako je laktóza, citrát sodný, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a činidla usnadňující rozpad, jako je škrob, kyselina alginová a určité komplexní křemičitany kombinované s mazadly, jako je stearan hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pro přípravu tobolek je výhodné použít laktózu a polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Když se používají vodné suspenze, mohou obsahovat emulgační činidla nebo činidla usnaňující vznik suspenze. Mohou se také použít ředidla, jako je sacharóza, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform nebo jejich směsi.

Pro parenterální podávání se používají emulze, suspenze nebo roztoky sloučenin podle předkládaného vynálezu v rostlinných olejích, například v sezamovém oleji, podzemnicovém oleji nebo olivovém oleji nebo v organicko-vodných roztocích, jako je voda a propylenglykol, injektovatelné organické estery, jako je ethyloleát a také sterilní vodné roztoky farmaceuticky přijatelných solí. Roztoky solí sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou zvláště vhodné pro podávání mezisvalovou nebo podkožní injekcí. Vodné roztoky a také roztoky solí v čisté destilované vodě se mohou použít pro nitrožilní podávání pod podmínkou, že je jejich pH vhodně upraveno tak, že jsou pufrovány za vzniku isotonických roztoků s dostatečným množstvím glukózy nebo chloridu sodného a že jsou sterilizovány zahříváním, ozářením nebo mikrofiltrací.

Vhodné prostředky obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou připravit běžnými způsoby. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou například rozpustit nebo suspendovat ve vhodném nosiči pro použití v nebulizeru nebo suspenzi nebo roztoku aerosolu nebo se mohou absorbovat nebo ad-

25.07.00

sorbovat na pevný nosič vhodný pro použití v suchých práškových inhalátorech.

Mezi pevné kompozice pro rektální podávání patří čípky připravené známými způsoby a obsahující nejméně jednu sloučeninu vzorce I.

Skutečná dávkovací hladina aktivních složek ve farmaceutických prostředcích podle předkládaného vynálezu se může měnit tak, aby se dosáhlo množství aktivních sloučenin, které je účinné pro dosažení požadované terapeutické odezvy příslušného pacienta, dále se může měnit podle prostředku a způsobu podávání. Vybraná dávkovací hladina bude záviset na aktivitě příslušné sloučeniny, způsobu podávání, závažnosti onemocnění, které se léčí, a stavu a dřívější léčebné historii pacienta, který se má léčit. Avšak podle dosavadní používané praxe v této oblasti se začne na hladině nižší, než je hladina pro dosažení požadovaného terapeutického efektu a dávka se bude zvyšovat dokud se nedosáhne požadovaného účinku. U dospělých se bude dávka pohybovat mezi 0,01 až 100, s výhodou 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den při inhalačním podávání, mezi 0,01 až 100, s výhodou 0,1 až 70, ještě výhodněji 0,5 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den při perorálním podávání a mezi 0,01 až 50, s výhodou 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den při nitrožilním podávání. V každém konkrétním případě se dávka určí podle faktorů charakteristických pro léčeného pacienta, jako je věk, hmotnost, celkový zdravotní stav a další rysy, které mohou mít vliv na účinnost medicinálního produktu.

Aby se dosáhlo požadovaného léčebného účinku, mohou se produkty podle předkládaného vynálezu podávat tak často, jak je to nutné. Někteří pacienti mohou reagovat rychle na vyšší nebo nižší dávky a mohou udržet daleko menší odpovídající dávku. Pro tyto pacienty může být nutná dlouhotrvající léčba při 1 až 4

25.07.00

dávkách za den, podle fyziologických požadavků každého konkrétního pacienta. Obecně se mohou aktivní produkty podávat perorálně 1 až 4krát za den. U některých pacientů však může být nezbytné předepsat ne více než jednu nebo dvě dávky za den.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají podle testů popsaných v literatuře významnou farmakologickou aktivitu a předpokládá se, že výsledky těchto testů budou odpovídat farmakologické aktivitě u člověka a jiných savců. Pro sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou charakteristické následující výsledky testů.

Enzymové testy

Schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu působit jako inhibitory faktoru Xa, thrombinu, trypsinu, aktivátoru tkáňového plasminogenu (t-PA), aktivátoru plasminogenu urokinázy (u-PA), plasminu a aktivovaného proteinu C se hodnotí určením koncentrace inhibitoru, která vede k 50% ztrátě aktivity enzymu (IC_{50}) za použití čištěných enzymů.

Všechny enzymové testy se provádějí při teplotě místnosti v 96jamkových mikrotitračních destičkách za použití konečné koncentrace enzymu 1 nM. Koncentrace faktoru Xa a thrombinu se určí pomocí titrace aktivního místa a koncentrace všech enzymů jsou založeny na koncentraci proteinu dodaného výrobcem. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se rozpustí v dimethylsulfoxidu, zředí se příslušnými pufry a testují se při maximální konečné koncentraci v DMSO 1,25 %. Roztoky sloučeniny se přidají do jamek obsahujících pufr, a enzym a ekvilibrují se 5 až 30 minut. Reakce enzymů se vyvolají přidáním substrátu a kontinuálně se 5 minut při 405 nm na zařízení pro odečítání mikrotitračních desek (Molecular Devices) monitoruje vývoj barvy z hydrolýzy peptid-p-nitroanilidového substrátu. Za těch-

25.07.00

to podmínek se při každém testu použije méně než 10 % substrátu. Počáteční změřená rychlost se použije pro výpočet množství inhibitoru, které vede k 50% snížení kontrolní rychlosti (IC_{50}). Ki hodnoty se potom určí podle Cheng-prusoffovy rovnice (IC_{50} = Ki[1+[S]/Km]) předpokládající kinetiku kompetitivní inhibice.

Další *in vitro* test se může použít pro určení účinnosti sloučenin podle předkládaného vynálezu v normální lidské plasmě. Čas částečně aktivovaného thromboplastinu je test srážení založený na plasmě, který se opírá o *in situ* vznik faktoru Xa, jeho hromadění do prothrombinázového komplexu a následný vznik thrombinu a fibrinu, což nakonec vede ke vzniku sraženiny, jako výsledku testu. Tento test se v současné době používá klinicky pro monitorování *ex vivo* vlivu běžně používanách antikoagulačních heparinových léčiv a také pro klinické testování přímého působení antithrombinových činidel. Proto se aktivita při tomto *in vitro* testu považuje za náhradní ukazatel pro *in vivo* antikoagulační aktivitu.

Test srážení založený na lidské plasmě

Čas částečně aktivovaného thromboplastinu se určí na dvojnásobném MLA Electra 800 zařízení. 100 ml citrátované normální smísené lidské plasmy (George King Biomedical) se přidá do kyvety obsahující 100 ml sloučeniny podle předkládaného vynálezu v pufru Tris/NaCl (pH 7,5) a umístí se do zařízení. Po 3 minutách zahřívání zařízení automaticky přidá 100 ml aktivovaného cefaloplastinového činidla (Actin, Dade) a potom 100 ml 0,035M chloridu vápenatého, aby se zahájila srážecí reakce. Spektrofotometricky se zaznamená vznik sraženiny a měří se v sekundách. Účinnost sloučeniny se kvantifikuje jako koncentrace potřebná pro zdvojnásobení kontrolního času srážení

25.07.00

měřeného s lidskou plasmou v nepřítomnosti sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také hodnotit s ohledem na jejich *in vivo* antithrombotickou účinnost pomocí dvou dobře známých experimentálních modelů akutní cévní thrombózy. Pro demonstraci antithrombotické aktivity těchto sloučenin na různých zvířecích modelech odpovídajících lidské žilní thrombóze a arteriální thrombóze se použije králičí model thrombózy krční žíly a krysí model thrombózy krční tepny.

Experimentální plasmaproteinový vazebný test

Sloučeniny se rozpustí v dimethylsulfoxidu a připraví se 10 mM zásobní roztok. Připraví se série roztoků sloučenin v pufru obsahujícím 0,05M Tris, 0,15M NaCl, 0,1% PEG-8000, pH 7,5. Ve výše uvedeném pufru obsahujícím lidský albumin a fibrinogen při koncentraci 3,45 mg/ml a 2,3 mg/ml v tomto pořadí se připraví lidský FXa a substrát Spectrozyme FXa. FXa test se provádí při teplotě místnosti v 96jamkové mikrotitrační destičce při konečné koncentraci enzymu a koncentraci substrátu 1 nM a 200 μM v tomto pořadí. Do jamek obsahujících pufr a FXa se přidají roztoky sloučeniny a preinkubují se 30 minut. Reakce enzymů se vyvolá přidáním substrátu Spectrozyme FXa a kontinuálně se po dobu 5 minut při 405 nm monitoruje na zařízení pro odečítání mikrotitračních destiček Thermomax (Molecular Devices, CA) barva vyvinutá uvolněním p-nitroanilidu z každého chromogenního substrátu. V konečné reakční směsi je koncentrace albuminu a fibrinogenu 3 mg/ml a 2 mg/ml v tomto pořadí. Za podmínek pokusu se při všech testech spotřebuje méně než 10 % substrátu. Počáteční změřená rychlost se použije pro určení množství inhibitoru, které vede k 50% snížení kontrolní rychlosti a definuje se jako IC_{50}. Za předpokladu, že je kinetickým

25.07.00

mechanismem kompetitivní inhibice, se vypočtou Ki hodnoty podle Cheng-Prusoffovy rovnice $Ki = IC_{50}/(1+[S]/Km)$.

Experimentální model in vivo žilní thrombózy u králíka

Jedná se velmi dobře charakterizovaný model žilní thrombózy bohaté na fibrin, který je hodnocen v literatuře a je citlivý na některá antikoagulační léčiva včetně heparinu (Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) v Experimental Venous Thrombosis-a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard, J.G.L. Petersen, G. Nielsen a U. Hedner. Thrombosis a Haemostasis, 71 214-219 (1994). Cílem použití tohoto modelu je určit schopnost sloučenin preventicně působit proti vzniku žilních sraženin generovaných *in vivo* v místě poškození a proti částečnému městnání krve v krční žíle.

Samci a samice novozélandských bílých králíků o hmotnosti 1,5 až 2 kg se anestetizují 35 mg/kg ketaminu a 5 mg/kg xylazinu v objemu 1 ml/kg (i.m.). Pravá krční žíla se kanyluje pro zavedení infuze anestetika (ketamin/xylazin 17/2,5 mg/kg/hodina při rychlosti asi 0,5 ml/hodina) a podávání testovaných látek. Pravá krční tepna se kanyluje pro zaznamenání krevního tlaku v tepně a odebírání krevních vzorků. Tělesná teplota se udržuje na 39 °C pomocí GAYMAR T-PUMP. Izoluje se levá vnější krční žíla a všechny postranní větve podél exponovaných 2 až 3 cm cévy se podváží. Vnitřní krční žíla se kanyluje právě nad rozdvojením hlavní krční žíly a konec kanyly se posune proximálně k hlavní krční žíle. Pomocí netraumatizujících cévních svorek se izoluje jednocentimetrová část žíly a relativní městnání krve vznikne pomocí ovázání ligatury okolo cévy s jehlou 18G právě pod distální svorkou. Tímto vznikne oblast se sníženým průtokem a částečné městnání v místě

25.07.00

poškození. Izolovaná část se opatrně opláchne dvakrát až třikrát salinem pomocí kanyly ve vnitřní krční žíle. Potom se izolovaná část naplní 0,5 ml 0,5% roztoku polyoxyethylenetheru (W-1) na 5 minut. W-1 je detergent, který roztrhne buňky endotelu podél segmentu, čímž vznikne thrombogenní povrch iniciující vznik sraženiny. Po 5 minutách se W-1 ze segmentu odtáhne a segment se znovu promyje dvakrát až třikrát salinem. Potom se odstraní cévní svorky a obnoví se průtok krve touto částí žíly. 30 minut se nechá vznikat a růst sraženina a potom se žíla prořízne právě pod stenotickým podvázáním a pozoruje se průtok krve (absence průtoku krve se zaznamená jako úplné ucpání). Celý izolovaný segment žíly se potom podváže a vzniklá sraženina se vyjme a zváží (hmotnost za vlhka). Vliv testovaných činidel na konečnou hmotnost sraženiny se použije jako primární konečný výsledek testu. Zvířata se udržují ještě dalších asi třicet minut, aby se mohlo provést konečné farmakodynamické měření antikoagulace. Podávání léčiva se zahájí 15 minut před poškozením žíly pomocí W-1 a pokračuje po celou dobu vzniku sraženiny a maturace. Pro hodnocení hemostatických parametrů se odeberou tři krevní vzorky (3 ml ea): první právě před podáváním W-1; druhý 30 minut po odstranění cévních svorek a třetí na konci pokusu. Antithrombotická účinnost se vyjádří jako snížení konečné hmotnosti sraženiny v preparátech ošetřených sloučeninou podle vynálezu vzhledem k hmotnosti sraženiny u zvířat léčených nosičem.

Experimentální model in vivo tepenné thrombózy u krys

Antithrombotická účinnost inhibitorů faktoru Xa proti tepenné thrombóze bohaté na krevní destičky se může hodnotit za použití dobře chrakterizovaného krysího modelu thrombózy krční tepny vyvolané chloridem železnatým (Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models

25.07.00

of Arterial and Venous Thrombosis, W.A. Schumacher, C.L. Heran, T.E. Steinbacher, S. Youssef a M.I. Ogletree; Journal of Cardiovascular Pharmacology, 22, 526-533 (1993); Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chlorid, K.D. Kurtz, B.W. Main, a G.E. Sausky; Thrombosis Research, 60 269-280 (1990); The Effect of Thrombin Inhibice in a Rat Arterial Thrombosis Model, R.J. Broersma, L.W. Kutcher a E.F. Heminger, Thrombosis Research 64, 405-412 (1991). Tento model se často používá pro hodnocení antithrombotické účinnosti různých činidel včetně heparinu a přímého působení inhibitorů thrombinu.

Krysy Sprague-Dawley o hmotnosti 375 až 450 g se anestetizují pentobarbitalem sodným (50 mg/kg i.p.). Po dosažení přijatelné úrovně anestézie se břišní strana krku oholí a připraví se pro aseptickou operaci. Připojí se elektrody elektrokardiogramu a během pokusu se sleduje olovo II. Pravá stehenní žíla a tepna se kanylují trubičkou PE-50 pro podávání sloučeniny podle vynálezu a pro odebírání krevních vzorků a monitorování tlaku krve. Provede se střední řez na břišní části krku. Odhalí se dýchací trubice a intubuje se tručkou PR-240, čímž se zajistí volnost dýchacích cest. Odhalí se pravá krční tepna a aby se usnadnila instrumentace umístí se okolo cévy dva švy hedvábím 4-0. Aby bylo možné měřit průtok krve, umístí se okolo cévy elektromagnetická průtoková sonda (0,95 až 1,0 lumen). Distálně od sondy pod cévou se umístí pásek parafilmu o velikosti 4x4 cm, aby se céva izolovala od uložení ve svalovině. Provede se měření základní linie průtoku, do horní části ve směru po proudu od sondy se na deset minut umístí proužek filtračního papíru nasycený 35% chloridem železnatým a potom se odstraní. Chlorid železnatý difunduje do části tepny pod ním a způsobí deendotelializaci vedoucí k akutnímu vzniku thrombu. Po aplikaci filtračního papíru nasáklého chloridem železnatým se po dobu 60 minut monitoruje krevní tlak, průtok krve krční

25.07.00

tepnou a srdeční rytmus. Po uzavření cévy (definovaném jako dosažení nulového průtoku krve) nebo 60 minut po aplikaci filtračního papíru (pokud se udrží průchodnost) se tepna podváže proximálně a distálně k místu poškození a céva se vyjme. Sraženina se vyjme a okamžitě zváží a zaznamená se primární závěr studie.

Po chirurgickém zákroku se odebere vzorek krve (B1). Z tepenného katétru se odeberou všechny krevní vzorky a smísí se s citrátem sodným, čímž se předejde srážení. Po každém krevním vzorku se katétr promyje 0,5 ml 0,9%salinu. Sloučenina podle předkládaného vynálezu se podává nitrožilně (i.v.), přičemž se začne 5 minut před aplikací chloridu železnatého. Čas mezi aplikací chloridu železnatého a čas, při kterém průtok krve v krční tepně dosáhne nuly se zaznamená jako čas ucpání (TTO). Pro cévy, které se neuzavřou, je tato doba 60 minut. TTO se přiřadí hodnota 60 minut. Pět minut po aplikaci chloridu železnatého se odebere druhý vzorek krve (B2). Po deseti minutách vystavení působení chloridu železnatého se z cévy odstraní filtrační papír a zvířata se monitorují po zbytek pokusu. Poté, co průtok krve dosáhne nuly, se odebere třetí vzorek krve (B3) a sraženina se vyjme a zváží. Měření doby krvácení templátu se provádí na prstu chodidla přední končetiny ve stejném čase, kdy se odebírají krevní vzorky. Koagulační profily zahrnující čas částečně aktivovaného thromboplastinu (APTT) a čas prothrombinu (PT) se provedou na všech krevních vzorcích. V některých případech se sloučenina podle předkládaného vynálezu může podávat perorálně. Krysy se drží ručně za použití běžných postupů a sloučeniny se podávají pomocí žaludeční sondy pomocí dávkovací zakřivené jehly číslo 18 (objem 5 ml/kg). Patnáct minut po nitrožaludečním dávkování se zvířata anestetizují a pracuje se s nimi tak, jak je popsáno výše. Pokusy se potom provádějí podle postupu pospaného výše.

25.07.00

Experiment nitrožilního a nitrožaludečního dávkování u psů

Pro hodnocení farmakodynamického účinku sloučenin podle předkládaného vynálezu po nitrožilním a nitrožaludečním dávkování se použijí psi rasy beagle (9 až 13 kg) obou pohlaví. Krevní vzorky z těchto pokusů se získají prostřednictvím napíchnutí hlavové žíly. Po vylití prvních 0,5 ml odebrané krve se do chladné plastové stříkačky obsahující 0,5 ml citrátu trisodného odebere kontrolní vzorek 4,5 ml krve. Po podání léčiva se odebere v každém příslušném čase (po vylití prvního 0,5 ml krve) 0,9 ml krve pomocí odebrání vzorku přímo do studené plastové stříkačky obsahující 0,1 ml citrátu trisodného.

Při nitrožilních pokusech se sloučeniny podávají do hlavové žíly ve druhé přední končetině, než ze které se odebírají vzorky. Sloučeniny se rozpustí v salinu (0,5 ml/kg tělesné hmotnosti) a podávají se jako i.v. bolus. Vzorky krve po dávkování se odeberou v určených časových úsecích po dávkování.

Při nitrožaludečních pokusech se sloučeniny (v 0,5% methylcelulóze a 1% polysorbátu 80, 1 ml/kg dávkovaného objemu) podávají pomocí nitrožaludeční dávkovací trubice. Kontrolní vzorek krve před dávkováním a po dávkování se získá tak, jak bylo uvedeno výše v určených časech.

Čas koagulace. Pro určení času částečně aktivovaného thromboplastinu (APTT) a času prothrombinu (PT), které se měří za použití Microsample Coagulation Analyzer (MCA210, Bio Data Corp, Horsham, PA) a činidel Dade® (thromboplastin-C Plus a Actin® FS Actovated PTT činidlo, Baxter Diagnostics, Inc., Deerfield, IL), se použije plasma chudá na krevní destičky.

Ex vivo inhibice faktoru Xa. Inhibiční aktivita faktoru Xa se analyzuje pomocí chromogenních způsobů za použití činidel (bo-

25.07.00

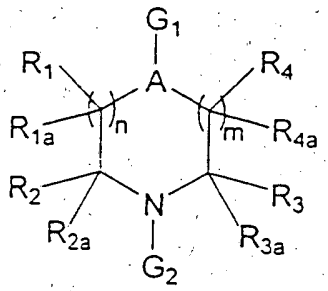
vinní faktor Xa a spectrozyme Xa) od společnosti American Diagnostica (Greenwich, CT). Rychlost změny optické hustoty (Vmax, 405 nm) se měří za použití spektrofotometru na mikrotitrační destičky SPECTRAmax a software Softmax Pro (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA). Inhibiční aktivita Xa se určí následujícím způsobem: procentuální inhibice aktivity Xa = 1-(Vmax vzorku s inhibitorem/Vmax kontrolního vzorku před podáním léčiva)x100.

Odborníkům pracujícím v této oblasti bude zřejmé, že předkládaný vynález je dobře přizpůsoben pro provádění předmětů podle předkládaného vynálezu a dosažení zmíněných cílů a výhod. Sloučeniny, kompozice a způsoby popsané podle vynálezu jsou uvedeny pouze jako příklady výhodných provedení a v žádném ohledu neomezují rozsah podle předkládaného vynálezu.

25.07.00

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát,

kde

G_1 a G_2 jsou L_1-Cy_1 nebo L_2-Cy_2 pod podmínkou, že pokud R_1 a R_{1a} nebo R_4 a R_{4a} společně tvoří O nebo S, potom G_1 je L_2-Cy_2 a G_2 je L_1-Cy_1 nebo pokud R_2 a R_{2a} nebo R_3 a R_{3a} společně tvoří O nebo S, potom G_1 je L_1-Cy_1 a G_2 je L_2-Cy_2;

Cy_1 a Cy_2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná konden-

25.07.00

zovaná heteroarylheterocyklylová skupina a popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina;

L_1 je skupina O, skupina NR_5, skupina $-S(O)_p$, skupina $-S(O)_pNR_5-$, skupina $-C(X)Y-$ nebo skupina $-L_3-Q-L_4-Q'-L_5-$,

L_3 a L_5 jsou nezávisle nepřítomné, popřípadě substituovaná alkylenová skupina, popřípadě substituovaná alkenylenová skupina nebo popřípadě substituovaná alkinylenová skupina;

L_4 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina, popřípadě substituovaná alkenylenová skupina nebo popřípadě substituovaná alkinylenová skupina;

Q a Q' jsou nezávisle na sobě nepřítomné, skupina O, skupina S, skupina NR_5, skupina $-S(O)_p$, skupina $-S(O)_pNR_5-$ nebo skupina $-C(X)Y-$;

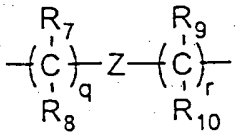
A je skupina CH nebo skupina N;

R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_3, R_{3a}, R_4 a R_{4a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, skupina Y^1Y^2NCO, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo R_1 a R_{1a}, R_2 a R_{2a}, R_3 a R_{3a}, nebo R_4 a R_{4a} společně tvoří skupinu O nebo skupinu S;

m a n jsou nezávisle na sobě 0, 1 nebo 2, pod podmínkou, že m a n nejsou obě 0 a dále pod podmínkou, že pokud R_1 a R_{1a} tvoří společně skupinu O nebo skupinu S, n je 1 a pokud R_4 a R_{4a} společně tvoří skupinu O nebo skupinu S, m je 1;

L_2 není přítomna nebo je to skupina vzorce

25.07.00



R_5 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, skupina $R_6O(CH_2)_v$-, skupina $R_6O_2C(CH_2)_x$-, skupina $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x$- nebo skupina $Y^1Y^2(CH_2)_v$-;

R_6 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina;

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo Y^1 a Y^2 společně s atomem dusíku, pomocí něhož jsou Y^1 a Y^2 spojeny, tvoří monocyklickou heterocyklylovou skupinu;

R_7, R_8, R_9 a R_{10} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, pod podmínkou, že pouze jedna ze skupin R_7 a R_8 nebo jedna ze skupin R_9 a R_{10} je hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina, a dále pod podmínkou, že pokud R_7, R_8, R_9 a R_{10} je hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina, potom hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina není α substituovaná vzhledem k N, O nebo S v Z;

25.07.00

X je skupina O nebo skupina S;

Y je nepřítomna nebo je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina O, skupina S a skupina NR_5;

Z je nepřítomna nebo je vybrána ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná nižší alkenylenová skupina, popřípadě substituovaná nižší alkinylenová skupina, skupina O, skupina $S(O)_p$, skupina NR_5, skupina $-NR_5C(O)-$ a skupina $-C(O)NR_5-$;

x je 1, 2, 3 nebo 4;

v je 2, 3 nebo 4;

p je 1 nebo 2; a

q a r jsou nezávisle na sobě 0, 1, 2 nebo 3, pod podmínkou, že q a r nejsou obě 0.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde Cy_2 obsahuje nejméně jeden atom dusíku a pokud je Cy_2 popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná fenylcykloalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná kondenzovaná fenylcykloalkenylová skupina, potom je jmenovaný atom dusíku bazickým atomem dusíku.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je nepřítomna nebo je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina O, skupina $S(O)_p$ a skupina NR_5.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde m je 1; a n je 1.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde A je atom dusíku.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; a R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku.

7. Sloučenina podle nároku 5, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a} a R_4 jsou atom vodíku; a R_{4a} je popřípadě substituovaná alkylová skupina.

8. Sloučenina podle nároku 5, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; R_1, R_{1a}, R_2 a R_4 jsou atom vodíku; a R_{2a} a R_{4a} jsou popřípadě substituovaná alkylová skupina.

9. Sloučenina podle nároku 5, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; R_1, R_2, R_{2a} a R_4 jsou atom vodíku; a R_{1a} a R_{4a} jsou popřípadě substituovaná alkylová skupina.

10. Sloučenina podle nároku 5, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; R_1, R_2, R_{2a}, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku; a R_{1a} je karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, skupina Y^1Y^2NCO nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina.

11. Sloučenina podle nároku 5, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; a R_1, R_{1a}, R_2, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku; a R_{2a} je karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, skupina Y^1Y^2NCO nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina.

12. Sloučenina podle nároku 5, kde L_1 je skupina $-S(O)_p$, skupina -C(X)Y- nebo skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-.

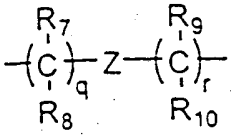
13. Sloučenina podle nároku 5, kde Cy_1 je popřípadě substituovaná arylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylová skupina.

14. Sloučenina podle nároku 5, kde L_2 je alkylenová skupina obsahující jeden až tři atomy uhlíku.

15. Sloučenina podle nároku 14, kde L_2 je skupina $-CH_2-$.

16. Sloučenina podle nároku 5, kde L_2 je skupina vzorce

25.07.00



kde Z je skupina NR_5; q je 2; r je 0; R_5 je atom vodíku nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; a R_7 a R_8 jsou atom vodíku.

17. Sloučenina podle nároku 16, kde R_5 je atom vodíku.

18. Sloučenina podle nároku 5, kde Cy_2 je popřípadě substituovaná arylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylová skupina.

19. Sloučenina podle nároku 5, kde L_1 je skupina $-S(O)_2-$.

20. Sloučenina podle nároku 5, kde L_1 je skupina -C(X)Y-; X je skupina O; a Y je skupina NH.

21. Sloučenina podle nároku 5, kde L_1 je skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-; Q je skupina $-S(O)_2-$ nebo skupina -C(O)-; a L_4 je popřípadě substituovaná alkenylenová skupina.

22. Sloučenina podle nároku 5, kde L_1 je skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-; a L_4 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina.

23. Sloučenina podle nároku 5, kde L_1 je skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-; Q je skupina -C(O)-; Q' je skupina O; a L_4 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina.

24. Sloučenina podle nároku 5, kde L_1 je skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-; L_3 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina; a L_4 je popřípadě substituovaná alkenylenová skupina.

25. Sloučenina podle nároku 5, kde Cy_1 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná thieny-

25.07.00

lová skupina, popřípadě substituovaná benzothienylová skupina, popřípadě substituovaná isochinolinylová skupina, popřípadě substituovaná indolylová skupina, popřípadě substituovaná thienopyridylová skupina, popřípadě substituovaná furanylová skupina, popřípadě substituovaná pyridylová skupina nebo popřípadě substituovaná benzimidazolylová skupina.

26. Sloučenina podle nároku 5, kde Cy_2 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná pyridylová skupina, popřípadě substituovaná imidazolylová skupina, popřípadě substituovaná chinolinylová skupina, popřípadě substituovaná isochinolinylová skupina, popřípadě substituovaná chinazolinylová skupina, popřípadě substituovaná cinnolinylová skupina, popřípadě substituovaná azaindolylová skupina nebo popřípadě substituovaná thienopyridylová skupina.

27. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina $-NR_5C(O)-$ a skupina $-C(O)NR_5-$.

28. Sloučenina podle nároku 27, kde m je 1; a n je 1.

29. Sloučenina podle nároku 28, kde A je atom dusíku.

30. Sloučenina podle nároku 29, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; a R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku.

31. Sloučenina podle nároku 29, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a} a R_4 jsou atom vodíku; a R_{4a} je popřípadě substituovaná alkylová skupina.

32. Sloučenina podle nároku 29, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; R_1, R_{1a}, R_2 a R_4 jsou atom vodíku; a R_{2a} a R_{4a} jsou popřípadě substituovaná alkylová skupina.

25.07.00

33. Sloučenina podle nároku 29, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; R_1, R_2, R_{2a} a R_4 jsou atom vodíku; a R_{1a} a R_{4a} jsou popřípadě substituovaná alkylová skupina.

34. Sloučenina podle nároku 29, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; R_1, R_2, R_{2a}, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku; a R_{1a} je karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina.

35. Sloučenina podle nároku 29, kde R_3 a R_{3a} jsou společně skupina O; a R_1, R_{1a}, R_2, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku; a R_{2a} je karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina.

36. Sloučenina podle nároku 29, kde L_1 je skupina $-S(O)_p$, skupina -C(X)Y- nebo skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-.

37. Sloučenina podle nároku 29, kde Cy_1 je popřípadě substituovaná arylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylová skupina.

38. Sloučenina podle nároku 29, kde R_5, R_7, R_8, R_9 a R_{10} jsou atom vodíku.

39. Sloučenina podle nároku 29, kde Cy_2 je popřípadě substituovaná arylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylová skupina.

40. Sloučenina podle nároku 29, kde L_1 je skupina $-S(O)_2-$.

41. Sloučenina podle nároku 29, kde L_1 je skupina -C(X)Y-; X je skupina O; a Y je skupina NH.

42. Sloučenina podle nároku 29, kde L_1 je skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-; Q je skupina $-S(O)_2-$ nebo skupina -C(O)-; a L_4 je popřípadě substituovaná alkenylenová skupina.

25.09.00

43. Sloučenina podle nároku 29, kde L_1 je skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-; a L_4 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina.

44. Sloučenina podle nároku 29, kde L_1 je skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-; Q je skupina -C(O)-; Q' je skupina O; a L_4 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina.

45. Sloučenina podle nároku 29, kde L_1 je skupina -L3-Q-L4-Q'-L5-; L_3 je popřípadě substituovaná alkylenová skupina; a L_4 je popřípadě substituovaná alkenylenová skupina.

46. Sloučenina podle nároku 29, kde Cy_1 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná thienylová skupina, popřípadě substituovaná benzothienylová skupina, popřípadě substituovaná isochinolinylová skupina, popřípadě substituovaná indolylová skupina, popřípadě substituovaná thienopyridylová skupina, popřípadě substituovaná furanylová skupina, popřípadě substituovaná pyridylová skupina nebo popřípadě substituovaná benzimidazolylová skupina.

47. Sloučenina podle nároku 29, kde Cy_2 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná pyridylová skupina, popřípadě substituovaná imidazolylová skupina, popřípadě substituovaná chinolinylová skupina, popřípadě substituovaná isochinolinylová skupina, popřípadě substituovaná chinazolinylová skupina, popřípadě substituovaná cinnolinylová skupina, popřípadě substituovaná azaindolylová skupina nebo popřípadě substituovaná thienopyridylová skupina.

48. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

49. Způsob léčení pacienta trpícího fyzilogickým stavem, který je možné modulovat inhibicí aktivity faktoru Xa, v y z n a -

čující se tím, že zahrnuje podávání farmaceuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 jmenovanému pacientovi.

50. Sloučenina vybraná ze skupiny, kterou tvoří
4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
4-[4-(4-Methoxybenzensulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,
4-[4-(5-Chlorthieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
4-[4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
4-[2-Oxo-4-(thieno[2,3-c]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-1-yl-methyl]benzamidin,
4-[4-(7-Chlorthieno[2,3-c]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
4-[4-(5'-Chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
4-[4-(4-Chlorthieno[3,2-c]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
4-[2-Oxo-4-(toluen-4-sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
4-[4-(Benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,
4-Amino-3-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
3-[2-Oxo-4-(toluen-4-sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
3-[4-(6-Fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
3-[4-(4-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,
3-[4-(5-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

3-[4-(6-Methoxynaftalen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

3-{4-[5-(5-Nitropyridin-2-sulfonyl)thiofen-2-sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}benzamidin,

3-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

3-{4-[2-(3-Chlorfenyl)ethensulfonyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}benzamidin,

3-[2-Oxo-4-(4-fenylazobenzensulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

3-[4-(Benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,

4-[4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-{4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}benzamidin,

3-{4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-2-oxopiperazin-1-ylmethyl}benzamidin,

3-[4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)piperazin-2-on,

6-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-1H-chinolin-2-on,

4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-thieno[2,3-c]pyridin-3-ylmethylpiperazin-2-on,

1-(2-Aminochinoxalin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-thieno[2,3-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-hydroxyisochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-chlorisochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

7-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-2H-isochinolin-1-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(7-Aminothieno[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-chinolin-6-ylmethyl-piperazin-2-on,

7-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]-1H-chinolin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-isochinolin-6-yl-methylpiperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(dekahydroisochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

25.07.00

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(dekahydroisochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Amino-thieno[3,2-c]pyridin-3-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

(+/-)-[1-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-oxo-4-thieno-[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-yl]octová kyselina,

(+/-)-[1-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-oxo-4-thieno-[2,3-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-yl]octová kyselina,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

(3S)-1-(7-Chlorisochinolin-3-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(3S)-1-(7-Chlorisochinolin-3-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(S)-4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-ethyl-1-(4-hydroxy-chinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(4-methoxybenzyl)piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(5-methoxy-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

25.07.00

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(3,5-dibrom-4-methoxy-fenyl)[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-2-on,

3-[4-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-7-fluor-1H-chinolin-2-on,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

3-(4-Bifenyl-3-ylmethyl-3-oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1,4-Bis-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(7-chlor-isochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on,

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-(4-Cyklohexylmethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)allyl]-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)-benzyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methyl-1-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

3-chlorbenzylamid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-chlorbenzylamid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-isoxazol-3-ylthiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

[2-(3-chlorfenyl)ethyl]amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny,

[2-(4-chlorfenyl)ethyl]amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-sulfonové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-(3-Aminobenzensulfonyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-methylpiperazin-2-on,

(+/-)-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-1-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-3-oxopiperazin-2-yl]octová kyselina,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-hydroxychinazolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-hydroxychinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthio-fen-2-yl)akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)akryloyl]piperazin-2-on,

25.07.00

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(5-oxy-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-methyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(3-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Brombenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-[3-Oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-sulfonyl]benzo[b]thiofen-6-karbonitril,

4-(5'-Chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[2-(4-Chlorfenyl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

{2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl}octová kyselina,

4-(5-Pyridin-4-ylthiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

ethylester {2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl}octové kyseliny,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorthieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester {2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}octové kyseliny,

2-[3-Oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-sulfonyl]benzo[b]thiofen-5-karbonitril,

4-(5-Aminomethylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-{2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl}acetamid,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(1H-Benzimidazol-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Aminomethylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethansulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(2-Benzo[b]thiofen-2-yl-ethensulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlor-4-methoxythiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on,

4-(6-Fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpiperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester {2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}octové kyseliny,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Amino-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-(±)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester (±)-1-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester (±)-1-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(±)-1-(6-Chlorbenzo(b]thiofen-2-sulfonyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylová kyselina,

(±)-4-(6-Chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-5-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester (-)-1-(2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester (+)-1-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-(R)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(R)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester (±)-4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

25.07.00

methylester (±)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(±)-4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylová kyselina,

(±)-4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylová kyselina,

(±)-4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(±)-4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

amid (±)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[2-(4-Chlorfenyl)ethensulfonyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzothioazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzothioazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-7-chlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-allyl]piperazin-2-on,

ditrifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-2-(E)-enyl]piperazin-2-onu,

ditrifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-2-methyl-(E)-allyl]piperazin-2-onu,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromfuran-2-yl)-(E)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-methoxypyridin-3-yl)-(E)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-allyl]-4-oxypiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-prop-2-inyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-prop-2-inylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-bifenyl-2-ylprop-2-inyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl-oxy)ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlor-4-methylthiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzofuran-2-yl-methyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-5-yl-methyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5,7-dichlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-p-tolylprop-2-inyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-m-tolyl-prop-2-inyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)-prop-2-inyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)-prop-2-inyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(2-chlorfenyl)-prop-2-inyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-bifenyl-4-ylprop-2-inyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4,5-dibromthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-bifenyl-3-ylprop-2-inyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(2,5-dichlorthiofen-3-yl)prop-2-inyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)propyl]-piperazin-2-on,

1,4-Bis-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-nitrothiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlorpyridin-3-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromfuran-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(5-methylthiofen-2-yl)-penta-2,4-dienyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethy)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-methylthiofen-2-yl)-allyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-methoxythiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

4-(1-Amino-7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-N-(5-chlorthiofen-2-yl)acetamid,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(3-chlorfenyl)-2-(S)-hydroxyethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(3-chlorfenylsulfonyl)-ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-methylen-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-6-benzo[b]thiofen-3-yl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-nitrofenyl)allyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-N-(4-chlorfenyl)acetamid,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[1-(4-chlorfenyl)-pyrrolidin-3-yl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)propyl]-piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)akrylová kyselina,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlor-1-hydroxyisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-isochinolin-3-ylmethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[1-(3-chlorfenyl)pyrrolidin-3-yl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1,7-dichlorisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(2-Amino-7-chlorchinolin-3-ylmethyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(4-chlorfenylsulfanyl)-ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)ethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(4-chlorfenoxy)ethyl]-piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-6-chlor-4H-benzo[1,4]thiazin-3-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2,7-dichlorchinolin-3-yl-methyl)piperazin-2-on,

ethylester 2-[[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-(4-chlorfenyl)methyl]akrylové kyseliny,

ethylester 2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)akrylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)allyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)allyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl)-7-fluor-1H-chinolin-2-on,

3-[4-(4-Amino-chinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl-methyl]-6-chlor-1H-chinoxalin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1-methyl-1H-benz-imidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-6-chlor-3H-chinazolin-4-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-thiofen-2-yl-propyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorchinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-5,7-dichlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6,7-dichlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-5-chlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-[2,3']bithiofenyl-5'-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Aminobenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-brom-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-nitrobenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(3-chlorfenyl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-3-methoxybenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-ylmethyl]-6-chlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-methyl-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-3,3'-dimethyl-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3,5-dibrom-4-methoxy-fenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-3'-methyl-[2,2']-bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-brom[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxin-6-yl)oxazol-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5,6-dichlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4,5-dichlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzoxazol-2-yl-methyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-5-fluorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-chlor-5-fluorbenzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-3-methyl[2,2']-bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorthieno[3,2-b]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5,6-dichlor-1H-benz-imidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-benzooxazol-2-ylbenzyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(4-chlorfenyl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2,2']bithiofenyl-5-yl-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-fluorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-fluorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(1-methyl-5-trifluor-methyl-1H-pyrazol-3-yl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3,4-dimethylthieno[2,3-b]-thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-chlor-3-methylbenzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-3-methylbenzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(2-methyl-5-trifluor-methyl-2H-pyrazol-3-yl)thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(3-nitrofenyl)furan-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorthieno[3,2-b]-pyridin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[5-(4-methoxyfenyl)-thiofen-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-hydroxy-2-pyridin-2-yl-pyrimidin-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-fluorofenoxy)benzyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(4-chlorfenyl)thiazol-4-ylmethyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-brombenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3,5-bistrifluoromethyl-benzyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-bifenyl-4-ylmethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-naftalen-2-ylmethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(4-chlorthiofen-2-karbonyl)piperazin-2-on,

4-[3-(3-Amino-4-chlorfenyl)-(E)-akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-karbonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethyl}amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-karbonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethyl}amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny,

{3-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-3-oxopropyl}amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlor-2-methylfenoxy)-acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-karbonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propionyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

N-[2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]-1-(5-chlorthiofen-2-ylmethyl)-2-oxoethyl]benzamid,

N-[1-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karbonyl]-2-(5-chlorthiofen-2-yl)vinyl]benzamid,

N-[1-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karbonyl]-2-(5-chlorthiofen-2-yl)vinyl]acetamid,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)-(E)-akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yl)-acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)piperazin-2-on,

2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-karbonyl]-6-chlor-4H-benzo[1,4]thiazin-3-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)acetyl]piperazin-2-on,

4-chlorbenzylamid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-chlorthiofen-2-ylmethyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-bromthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(3-amino-4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-bromfenyl)amid 4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-methoxyfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(3,4-dichlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

5-chlorthiofen-2-ylmethylester 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxyilové kyseliny,

6-chlorbenzooxazol-2-ylmethylester 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(3-chlorfenyl)pyrrolidin-3-ylester 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-2-enyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(R)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(R)-methylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-Z-enoyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-2-enyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-akryloyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on,

2-(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)acetamid,

(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octová kyselina,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-(S)-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-(S)-3-ethylpiperazin-2-on,

ethylester (2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3,5-dichlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-(S)-3-ethylpiperazin-2-on,

25.07.00

methylester (2-{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)-octové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-karbonyl)-(3S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-karbonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propionyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[1-(4-chlorfenyl)-1H-pyrrol-2-karbonyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenylsulfanyl)-acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-but-2-enoyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-karbonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Amino-chinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)-propionyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-ethyl-4-[3-(4-methoxy-fenyl)propionyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorthiofen-3-yl-oxy)acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlor-5-methoxyfenoxy)-acetyl]-3-(S)-propyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-yl-methyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlor-thiofen-2-yl-oxy)ethyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-yl-methyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(R)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-yl-methyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[3-(4-Aminofenyl)-akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-3H-imidazol-4-yl-akry-loyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlorthiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromfuran-2-yl)akry-loyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-piperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-bromfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(3-chlorfenyl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorpyridin-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlor-5-methoxyfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-fluorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-fluorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(3-chlorfenoxy)propionyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-4-[(4-trifluoromethylsulfanylfenoxy)acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenylamino)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenylamino)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octová kyselina,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-ylsulfanyl)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-ylamino)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

2-(2-{2-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)-,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2-chlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorbenzo[b]thiofen-6-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3,5-dichlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

methylester (2-{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymelhyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octové kyseliny,

ethylester (2-{2-[4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}-5-chlorthiofen-3-yl)octové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2-chlorpyridin-3-ylamino)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,3-dichlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-fluorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlor-2-methylfenoxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,4-dichlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(R)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-ethoxymethyl-4-[(3-fluorfenoxy)acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2-chlorpyridin-3-ylamino)-acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(6-chlorpyridin-3-ylamino)acetyl]-3-(S)-ethoxymethyipiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)akryloyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-karbonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[(4-chlor-fenoxy)acetyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-(6-chlor-naftalen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-benzyl-4-[3-(5-chlor-thiofen-2-yl)propyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(S)-isopropylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,3-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3,3-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3,3-dimethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3,3-dimethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-(2-methoxyethyl)piperazin-2-on,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-(2-methoxyethyl)-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-(2-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-(2-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-6-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-6-(R)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-6-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-ylmethyl)-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(4-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-(S)-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-(S)-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlor-4-fluorfenoxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3,5-dichlorfenoxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(2,5-dichlorfenyl)-akryloyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlor-2-methylfenoxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(2,5-dichlorfenoxy)-acetyl]-3(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(3-chlorfenoxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-propionyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3(S)-6-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-6-dimethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-6-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-6-methylpiperazin-2-on,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2(S)-(2-methoxyethyl)-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-butyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny, (5-bromthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (5-chlorthiofen-3-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (4-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(S)-2-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny, (3-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (4-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(2S)-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny, (5-chlor-2-methoxyfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(S)-2-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny, (4-brom-2-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (4-trifluoromethoxyfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (4-fluorafenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (2,4-dichlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny, (2,4-difluorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(3-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-(2S)-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(6-chlorpyridin-3-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methoxymethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-5-(R,S)-methyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-bromfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-ethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(2S)-ethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(5-chlor-4-methoxythiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-(S)-2-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(3S,5RS)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(4-bromfenyl)amid (3S,5R)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyloxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-bromfenyl)amid (3S,5S)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyloxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

(4-chlorfenyl)amid (3S,5S)-4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyloxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-3-methylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(S,R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina,

methylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

dimethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-yl-methyl)-3-methylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlornaftalen-2-yl-methyl)-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-(S)-3-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-yl-methyl)-(S)-3-((R)-1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-yl-methyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-yl-methyl)-3-methylpiperazin-2-on,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-[4-(2-hydroxyethylamino)-chinolin-7-ylmethyl]piperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-ethylaminochinolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(4-ethylaminochinolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-methyl-1-(4-methylamino-chinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

(S)-4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-methoxymethyl-1-(4-methylaminochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-methyl-4-oxypiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-(S)-3-ethyl-1-(4-hydroxy-aminochinolin-7-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-ethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-methyl-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-ethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-ethylpiperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-(S)-3-(1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-on,

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-(1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-onu,

25.07.00

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxyacetyl]-3-(S)-(1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-on,

(S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminocinnolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(methylpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(3-methylpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]-4-(thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-piperazin-2-on,

4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]-4-(thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(methylpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-(2-Benzo[b]thiofen-2-ylethensulfonyl)-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(3-methylpyridin-4-ylamino)ethyl)piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(2-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-1-ylethyl)piperazin-2-on,

1-[2-(2-Amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

1-[2-(2-Amino-5-chlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-4-[2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(2,3,5,6-tetra-chlorpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

1-[2-(2-Amino-3,5,6-trichlorpyridin-4-ylamino)ethyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[2-(pyridazin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on,

1-[3-(4-Amino-pyridin-3-yl)propenyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,

1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)propenyl]-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)allyl]-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)allyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-piperazin-2-on,

1-[3-(4-Amino-pyridin-3-yl)-propyl]-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-[3-(4-Aminopyridin-3-yl)propyl]-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(2-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-1-ylethyl)piperazin-2-on,

4-Prop-2-inyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1,4-Bis-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

25.07.00

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-allyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlornaftalen-2-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(7-Chlorisochinolin-3-ylmethyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester 4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-(±)-karboxylové kyseliny,

methylester 1-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-(±)-karboxylové kyseliny,

methylester 1-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester 1-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester 1-[1-(3,5-Dichlorfenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-karbonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

1-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(3-Fenylprop-2-inyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c)pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-prop-2-inyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5'-Chlor-[2,2']-bithiofenyl-5-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[1-(3,5-Dichlorfenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrolo-3-karbonyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-[3-(4-Chlorfenyl)-(E)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(4-chlorfenyl)amid (S)-2-methoxymethyl-3-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-karboxylové kyseliny,

(S)-4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[1-(3,5-Dichlorfenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-karbonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(5-Chlor-1H-indol-2-karbonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)benzoyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(4-Pyridin-3-ylbenzoyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl-methyl)piperazin-2-on,

4-[3-(4-Bromthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-propionyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-yl)-acetyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[2-(4-Chlorfenyl)-2-methylpropionyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(3,4-Dichlorfenyl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

4-[(4-Chlorfenyl)acetyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(4-Chlorfenyl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

(±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina,

methylamid (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

dimethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

benzylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

(2-hydroxy-ethyl)amid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

bis-(2-hydroxyethyl)amid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)piperazin-2-on,

methylkarbamoylmethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina,

methylester (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

amid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)piperazin-2-on,

methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(±)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina,

amid (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylester (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

(+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina,

methylamid (+/-)-1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid (+/-)-1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

25.07.00

dimethylamid (+/-)-1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

(+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)piperazin-2-on,

methylester (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylamid (±)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina,

4-Prop-2-inyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

terc.butylester 2-(2-oxo-4-prop-2-inylpiperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny,

1,4-Bis-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

2-Amino-4-[4-(6-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-piperidin-1-ylmethyl]benzonitril,

4-[4-(6-Chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-piperidin-1-ylmethyl]benzamidin,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-piperidin-2-on,

4-(6-Chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-1-(2,4-diaminochinazolin-7-ylmethyl)-piperidin-2-on,

1-(4-Amino-2-methylchinazolin-7-ylmethly)-4-(6-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)piperidin-2-on,

(3S,5R)-4-[4-(6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

(3S,5S)-4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

25.07.00

4-{4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3,5-dimethyl-2-oxo-piperazin-1-ylmethyl}benzamidin,

(3R,5S)-4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[3-(3H-imidazol-4-yl)-propyl]piperazin-2-on,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]piperidin-1-karboxamidin,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(3-piperazin-1-ylpropyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(3-pyridin-4-ylpropyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-piperidin-4-yl-butyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(2-piperidin-4-yl-ethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(3-piperidin-4-yl-propyl)piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

4'-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]bifenyl-2-karbonitril,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-chlor-3-hydroxy-benzyl)piperazin-2-on,

1-Benzyl-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(4-chlorbenzyl)piperazin-2-on,

4-[(4-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-1-[4-(6-hydroxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-1-[4-(6-hydroxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-(S)-methyl-1-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

1-Bifenyl-4-ylmethyl-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-1-[4-(6-hydroxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[3-(5-Chlorthiofen-2-yl)-(E)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-piperazin-2-on,

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)]-piperazin-2-on,

1-(3-Amino-1H-indazol-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-(S)-methyl-3,6-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2-(R)-methyl-3,6-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

3-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin a

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-2,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

25.07.00

51. Sloučenina vybraná ze skupiny, kterou tvoří
4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)-akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,
1-(1-Aminoisochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,
4-(5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)piperazin-2-on,
(S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-methylpiperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)piperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-4-oxypiperazin-2-on,
4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,
(4-chlorfenyl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,
1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,
1-(4-Aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]piperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromfuran-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methyl-4-oxypiperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-((S)-1-(R)-methoxyethyl)piperazin-2-on,

ethylester 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(R)-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]piperazin-2-on,

3-[4-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl]-7-chlor-1H-chinolin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-butyl-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]piperazin-2-on,

4-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)akryloyl]-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(3-chlor-1H-indol-6-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

25.07.00

methylester 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-1-[4-(6-hydroxypyridin-3-yl)benzyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-6-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-allyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(7-chlorisochinolin-3-yl-methyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-ethyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]piperidin-1-karboxamidin,

4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-[(5-Chlorthiofen-3-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]piperazin-2-on,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-oxo-2-(S)-propylpiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-3-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

25.07.00

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl]piperazin-2-on,

4-(6-Brombenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1-methyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylová kyselina,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-ethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

methylester 4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylester 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(R)-karboxylové kyseliny,

methylester 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(S)-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-6-(R)-hydroxymethyl-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-3-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

4-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

amid 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-2-karboxylové kyseliny,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

(+/-)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylová kyselina,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

(5-bromthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

4-[4-(6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-ylmethyl]benzamidin,

4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-ethylpiperazin-2-on,

(5-chlorthiofen-2-yl)amid 4-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-(S)-methoxymethyl-3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(4-bromthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

amid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akryloyl]-3-(S)-propylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminocinnolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)piperazin-2-on,

dimethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

ethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

methylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)-acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methylpiperazin-2-on,

ethylester 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(S)-karboxylové kyseliny,
4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-6-(R)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,
1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,
(3S,5S)-1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonyl)-piperazin-2-on,
1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)piperazin-2-on,
(3S,5S)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,
1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]piperazin-2-on,
(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina,
1-(4-Aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,
4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methyl-1-(4-methylamino-chinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,
4-(5-Chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(S)-methoxymethyl-1-(4-methylaminochinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,
dimethylamid 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,
methylester 1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-(S)-karboxylové kyseliny,
amid (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(1H-5 3-chlor-1-azainden-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
methylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylové kyseliny,
ethylamid (+/-)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
(2-hydroxyethyl)amid 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
methylester (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
methylester (+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
(+/-)-1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny,
methylester 4-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-ylmethyl)-6-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,
4-[2-(5-Chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on,
methylester 1-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-5-oxo-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-karboxylové kyseliny,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, její farmaceuticky přijatelná proléčiva, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

52. Sloučenina, kterou je
2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,
2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyridin-4-ylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyridin-3-ylmethylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-piperidin-4-yl-acetamid,

N-(1-Karbamimidoylpiperidin-4-yl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

ethylester 5-(2-{2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetylamino}ethyl)imidazol-1-karboxylové kyseliny,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-pyrimidin-4-ylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-fenylacetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(9H-purin-6-yl)acetamid,

N-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-2-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-pyridin-3-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-imidazol-1-ylethyl)acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(4-dimethylamino-[1,3,5]triazin-2-yl)-acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-methyl-N-pyridin-4-ylacetamid,

N-[2-(2-Aminopyridin-4-yl)ethyl]-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(4-methylthiazol-5-yl)ethyl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-(2-thiazol-4-yl-ethyl)acetamid,

trifluoracetát 2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-(3-guanidinopropyl)acetamidu,

N-(3-Aminopropyl)-2-[4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(2-merkapto-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

N-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)ethyl]-2-[4-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]acetamid,

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-N-methyl-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)acetamid nebo

2-[4-(6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[2-(2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

53. Sloučenina, kterou je 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on, nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

54. Sloučenina, kterou je 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetyl]-3-(S)-methoxymethyl-6-methyl-piperazin-2-on, nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

55. Sloučenina, kterou je 4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on, nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

56. Sloučenina, kterou je 4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on, nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

57. Sloučenina, kterou je 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]-3-(S)-methoxymethylpiperazin-2-on, nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

58. Sloučenina, kterou je 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]piperazin-2-on, nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

59. Sloučenina, kterou je 4-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl)-6-(R)-hydroxymethyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)piperazin-2-on, nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

60. Sloučenina, kterou je 4-[3-(6-aminopyridin-3-yl)-akryloyl)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-propylpiperazin-2-on, nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl, její farmaceuticky přijatelné proléčivo, její N-oxid, její hydrát nebo její solvát.

61. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje farmaceuticky přijatelné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

62. Způsob inhibice faktoru Xa, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje uvedení množství sloučeniny podle nároku 1, které inhibuje faktor Xa, do styku s kompozicí obsahující faktor Xa.

63. Způsob inhibice vzniku thrombinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje uvedení množství sloučeniny podle nároku 1, které inhibuje faktor Xa, do styku s kompozicí obsahující faktor Xa.

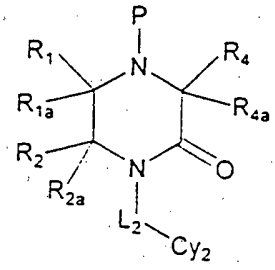
64. Způsob léčení pacienta trpícího fyziologickým stavem, který lze upravit pomocí inhibice aktivity faktoru Xa, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání farmaceuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 jmenovanému pacientovi.

65. Způsob podle nároku 63, v y z n a č u j í c í s e t í m, že fyziologickým stavem je žilní vaskulatura, tepenná vaskulatura, abnormální vznik thrombu, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina, thromboembolismus, akutní uzavření cév související s thrombolytickou terapií, perkutánní transluminální angioplastika věnčitých tepen, přechodné ischemické záchvaty, mrtvice, přerušované kulhání nebo štěp pro kardiovaskulární chirurgii věnčitých nebo periferních tepen, luminální zúžení cév, restenoza po angioplastice věnčitých tepen nebo žil, zachování přístupu k cévám pacienta při dlouhodobé hemodialýze pacienta, pathologický vznik thrombu vyskytující se u žil dolních končetin po operacích břicha, kolene a kyčle, riziko plicního thromboembolismu nebo roztroušená systémová nitrocévní koagulopathie vyskytující se v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny.

66. Způsob podle nároku 63, v y z n a č u j í c í s e t í m, že fyzilogickým stavem je abnormální vznik thrombu, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina, thromboembolismus, akutní uzavření cév související s thrombolytickou terapií, přechodné ischemické záchvaty, přerušované kulhání nebo štěp pro kardiovaskulární chirurgii věnčitých nebo periferních tepen, restenoza po angioplastice věnčitých tepen nebo žil, pathologický vznik thrombu vyskytující se u žil dolních končetin po operacích břicha, kolene a kyčle nebo riziko plicního thromboembolismu.

67. Způsob podle nároku 63, v y z n a č u j í c í s e t í m, že fyzilogickým stavem je mrtvice, luminální zúžení cév, zachování přístupu k cévám pacienta při dlouhodobé hemodialýze pacienta nebo roztroušená systémová nitrocévní koagulopathie vyskytující se v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny.

68. Sloučenina vzorce

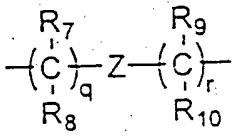


kde

P je atom vodíku nebo skupina chránící atom dusíku;

R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_3, R_{3a}, R_4 a R_{4a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, skupina Y^1Y^2NCO, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina;

L_2 je skupina vzorce



Cy_2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substi-

tuovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina a popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina;

R_5 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, skupina $R_6O(CH_2)_v$-, skupina $R_6O_2C(CH_2)_x$-, skupina $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x$- nebo skupina $Y^1Y^2N(CH_2)_v$-;

R_6 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina;

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina nebo Y^1 a Y^2 společně a atomem dusíku, přes který jsou Y^1 a Y^2 spojeny, tvoří monocyklickou heterocyklylovou skupinu;

R_7, R_8, R_9, a R_{10} jsou nezávidle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, pod podmínkou, že pouze jedna ze skupin R_7 a R_8 nebo jedna ze skupin R_9 a R_{10} je hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina, a dále pod podmínkou, že pokud R_7, R_8, R_9 a R_{10} je hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina, potom hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina není α substituovaná vzhledem k N, O nebo S v Z;

Z je nepřítomná nebo je vybraná ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná nižší alkenylenová skupina, popřípadě substituovaná nižší alkinylenová skupina, skupina O, skupina $S(O)_p$, skupina NR_5, skupina $-NR_5C(O)-$ a skupina $-C(O)NR_5-$;

x je 1, 2, 3 nebo 4;

v je 2, 3 nebo 4; a

q a r jsou nezávisle na sobě 0, 1, 2 nebo 3, pod podmínkou, že q a r nejsou obě 0.

69. Sloučenina podle nároku 68, kde Cy_2 obsahuje nejméně jeden atom dusíku a pokud Cy_2 je popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná fenylcykloalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná kondenzovaná fenylcykloalkenylová skupina, potom je jmenovaný atom dusíku bazickým atomem dusíku.

70. Sloučenina podle nároku 67, kde Z není přítomna.

71. Sloučenina podle nároku 68, kde R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_4 a R_{4a} jsou atom vodíku.

72. Sloučenina podle nároku 67, kterou je
benzylester (2S,6RS)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,
(3S,5RS)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,
(3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,
(3S,5S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

benzylester (2S,6R)-4-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2,6-dimethyl-3-oxo-piperezin-1-karboxylové kyseliny,

(3S,5S)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethlyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazin-2-on,

(3S,5R)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethlyl)-4-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]-3,5-dimethylpiperazine-2-on,

4-(2-Oxopiperazin-1-ylmethyl)benzamidin,

1-(2-Aminochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(1-Aminoisochinolin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

terc.butylester 2-(2-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny,

terc.butylester 2-(5-(±)-methoxykarbonyl-2-oxopiperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny,

terc.butylester 2-(2-(±)-methoxykarbonyl-6-oxopiperazin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)piperazin-2-on,

terc.butylester 4-[3-(2-oxopiperazin-1-yl)-propyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-butylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-propylpiperazine-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-ethoxymethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methylpiperazine-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-benzylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(1-methoxyethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,3-dimethylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-isopropylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-isobutylpiperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(2-methoxyethyl)-1-piperazin-2-on,

1-(4-Aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-methoxymethyl-6-methyl-piperazin-2-on,

(3S,5RS)-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3,5-dimethyl-piperazin-2-on,

1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Chlorcinnolin-7-ylmethyl)piperazin-2-on,

1-(4-Chlorchinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-methylpiperazin-2-on,

1-[2-(Pyridin-4-ylamino)ethyl]-piperazin-2-on,

trifluracetát 1-[2-{(methyl)(pyridin-4-yl)amino}ethyl]piperazin-2-onu,

1-[2-(3-Methylpyridin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

1-[2-(Pyridazin-4-ylamino)ethyl]piperazin-2-on,

terc.butylester 4-[3-(4-terc.butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)-propenyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

terc.butyl ester 4-[3-(4-terc.butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)-allyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

terc.butylester 4-[3-(4-terc.butoxykarbonylaminopyridin-3-yl)-propyl]-3-oxo-piperazin-1-karboxylové kyseliny,

4-(Benzyloxykarbonyl)-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-ylethyl)-piperazin-2-on,

methylester (±)-1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-4-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonyl)-6-oxopiperazin-2-karboxylové kyseliny nebo (±)-1-(3-Amino-4-kyanobenzyl)-4-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-oxo-piperazin-2-karboxylová kyselina.

Kubát

ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce