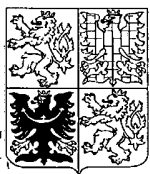


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚRAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 16.07.1999
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 17.07.1998
(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/9809166
(33) Země priority: FR
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.07.2001
(Věstník č. 7/2001)
(86) PCT číslo: PCT/FR99/01745
(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/03986

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 198

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/34
C 07 D 405/14
C 07 D 401/14
C 07 D 409/14
C 07 D 211/60
A 61 K 31/445
A 61 P 7/02

(71) Přihlašovatel:
LABORATOIRE L. LAFON, Maisons Alfort France,
FR;

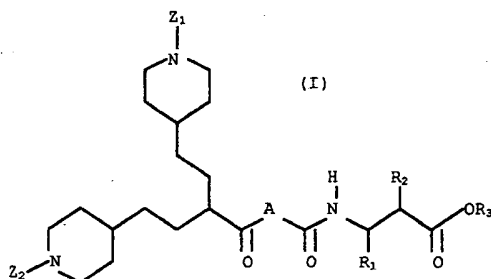
(72) Původce:
Yue Christophe, Maisons Alfort, FR;
Henry Marguerite, Maisons Alfort, FR;
Giboulot Thierry, Vincennes, FR;
Lesur Brigitte, Champs Sur Marne, FR;

(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Bispiperidiny jako antitrombotická činidla

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , Z_2 mají specifický význam. Tyto sloučeniny inhibují vazbu fibrinogenu na receptory krevních destiček Gp IIb/IIIa a jsou užitečné v terapii jako antitrombotická léčiva.



2001-198

Bispiperidiny jako antitrombotická léčiva

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových sloučenin, které jsou inhibitory vazby fibrinogenu na receptory krevních destiček Gp IIb/IIIa a které mohou být použity terapeuticky jako antitrombotická léčiva.

Dosavadní stav techniky

V průběhu patologických procesů, které vedou ke vzniku trombu (klotu) a potom k jejich růstu, představuje agregace krevních destiček klíčový krok, protože je zdrojem závažnosti tohoto jevu. Konkrétně od iniciace trombu, zvláště v arteriálním krevním řečišti, vyvolává intervence několika vzájemně závislých biochemických reakcí agregaci postupně se zvyšujícího množství krevních destiček v důsledku konverze rozpustného fibrinogenu na nerozpustná vlákénka fibrinu, což zvyšuje velikost a hmotnost krevních destiček, nejprve na původním místě arteriální vaskulární léze a poté stoupající měrou v lumenu žíly.

Při tomto mechanismu agregace krevních destiček je aktivace receptorů Gp IIb/IIIa zdrojem zesílení agregace krevních destiček. Fibrinogen, který může být vázán prostřednictvím svých dvou dimerů k těmto receptorům, zesiluje vzájemné navázání těchto krevních destiček a tak vyvolává tvorbu destičkové hmoty tvořící trombus v místě ruptury atheromálního plaku.

Tento mechanismus agregace krevních destiček je zvláště aktivní u všech arteriálních tromboz, ať už se objeví v průběhu provádění intervenční kardiologie (transluminální perkutánní angioplastiky; zavádění stentů), chirurgických zákroků na srdci (aorto-koronární bypas;

chirurgie chlopní) v průběhu akutních chorob srdce (infarkt myokardu, nestabilní angina, akutní koronární syndromy) atd.) nebo v průběhu určitých cerebrálních ischemií nebo konečně v průběhu myokardiálních ischemií, které mohou komplikovat antitrombotické ošetření.

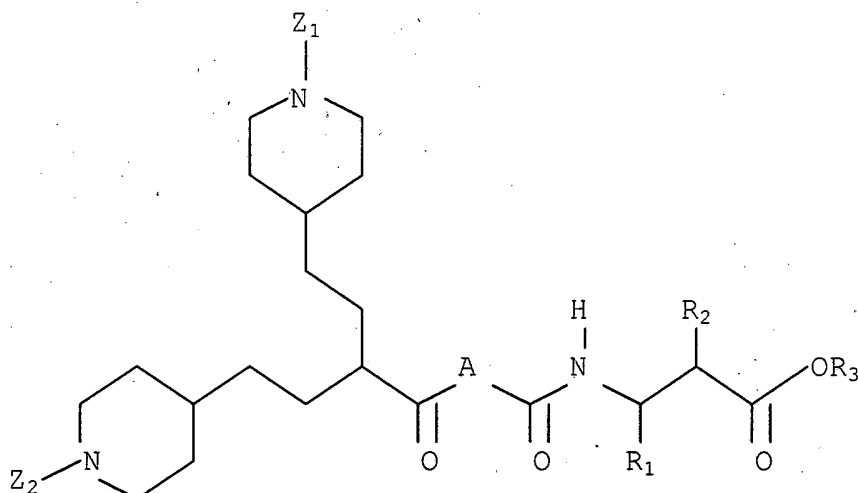
Snížení nebo prevence aktivace krevních destiček v kontaktu s prasklým atherosklerotickým plakem tak představuje nový a účinný terapeutický přístup k léčbě trombózy, zvláště arteriální trombózy, a tak účinný prostředek pro prevenci akutního koronárního syndromu včetně nestabilní anginy a infarktu myokardu.

Tento vynález je tak zaměřen na poskytnutí nových kompetitivních inhibitorů vázání fibrinogenu na receptory Gp IIb/IIIa.

Tento vynález je také zaměřen na poskytnutí sloučenin, které mohou být podávány orálně, čímž umožňují prodloužení působení a vyhnutí se riziku krvácení.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (I):



(I)

ve kterých:

i) buď R_1 je vybrána z

- C_1 - C_4 alkylových, C_3 - C_{12} mono nebo bicyklických cykloalkylových, C_2 - C_4 alkenylových nebo C_2 - C_4 alkinylových skupin, přičemž tyto skupiny jsou případně substituované skupinami vybranými z halogenů a hydroxylové skupiny;

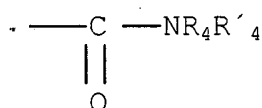
- mono-, bi- nebo tricyklických C_6 - C_{14} arylových skupin,

-heteroarylových skupin vybraných z pyridylové, thienylové, furylové, chinolylové, benzodioxanylové, benzodioxolylové, benzothienylové, benzofurylové a pyrazinylové skupiny;

-fenyl(C_1 - C_4)alkylových a naftyl(C_1 - C_4)alkylových skupin případně substituovaných na arylovém jádře,

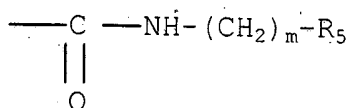
-arylových a heteroarylových skupin, které jsou případně substituované jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle z halogenů, C_1 - C_4 alkyly, trifluormethylu, C_1 - C_4 alkylthioskupiny, C_1 - C_4 alkylsulfonylu, C_1 - C_4 alkyloxyskupiny, nitroskupiny a skupin $-COOR$, $-CH_2COOR$ nebo $-O-CH_2-COOR$, kde R je C_1 - C_4 alkylová skupina,

-skupin vzorce



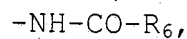
ve kterých R_4 a R'_4 jsou vybrány z C_1 - C_8 alkylových a mono- nebo polycyklických C_3 - C_{12} cykloalkylových skupin, kde tyto skupiny jsou případně substituované skupinami vybranými z halogenů a hydroxylové skupiny, R'_4 také může být vodík, nebo alternativně R_4 a R'_4 spolu tvoří tetramethylenovou nebo pentamethylenovou skupinu, přičemž tyto poslední dvě skupiny jsou případně samy substituované, zvláště C_6 - C_{14} arylovým nebo $(C_6$ - $C_{14})$ aryl(C_1 - C_4)alkylovým zbytkem;

- skupin vzorce



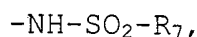
ve kterých $m = 1$ až 4 a R_5 je vybrána z fenylové, methoxyfenylové, indolové, benzodioxolylové, benzodioxanylové, benzothienylové a benzofurylové skupiny, a R_2 je vodík,

ii) nebo R_1 je vodík a R_2 je vybrána ze skupin vzorce:



kde R_6 je vybrána z C_1 - C_4 alkoxylové, C_3 - C_7 cykloalkoxylové, benzyloxylové, methoxyfenylové, dimethoxyfenylové, benzodioxolylové a benzodioxanylové skupiny,

a skupin vzorce:



kde R_7 je vybrána z:

- C_1 - C_5 alkylových skupin případně substituovaných jednou nebo více skupinami vybranými z halogenů, hydroxylové skupiny a trifluormethylové skupiny;

- C_2 - C_5 alkenylových skupin;

-mono- nebo bicyklických C_3 - C_{12} cykloalkylových skupin;

mono-, bi- nebo tricyklických C_6 - C_{14} arylových skupin;

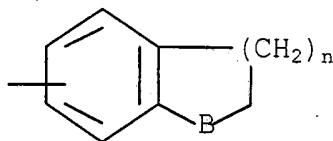
heteroarylových skupin vybraných z pyridylové, furylové, thienylové, chinolylové, benzodioxanylové,

benzodioxolylové, isoxazolylové, benzodioxinylové,

benzothienylové, thiazolylové, pyrazolylové, benzofurylové a benzothiazolylové skupiny;

-fenyl (C_1 - C_4) alkylových a naftyl (C_1 - C_4) alkylových skupin;

- a skupin vzorce:

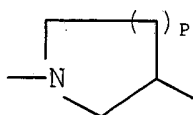


ve kterých $n = 1, 2$ nebo 3 a B je vybrána z $-\text{CH}_2-$, O nebo S a $-\text{NH}$,

-arylových a heteroarylových skupin, které jsou případně substituované jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle z halogenů, C_1 - C_4 alkyly, C_3 - C_7 cykloalkyly, trifluormethylu, C_1 - C_4 alkylthioskupiny, C_1 - C_4 alkyloxykupiny, C_1 - C_4 alkylsulfonylové skupiny, nitroskupiny, di((C_1 - C_4) alkyl)aminoskupiny a skupin $-\text{COOR}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}$ nebo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOR}$, kde R je C_1 - C_4 alkylová skupina, fenylová a naftylová skupina a heteroarylové skupiny vybrané z thienylové, furylové a pyridylové skupiny,

iii) R_3 je vybrána z atomu vodíku, C_1 - C_4 alkylové skupiny a fenyl(C_1 - C_4)alkylové skupiny;

iv) A je vybrána ze skupin $-\text{NH}-\text{CHR}_{10}-$, $-\text{NH}-\text{CHR}_{10}-\text{CH}_2-$ a

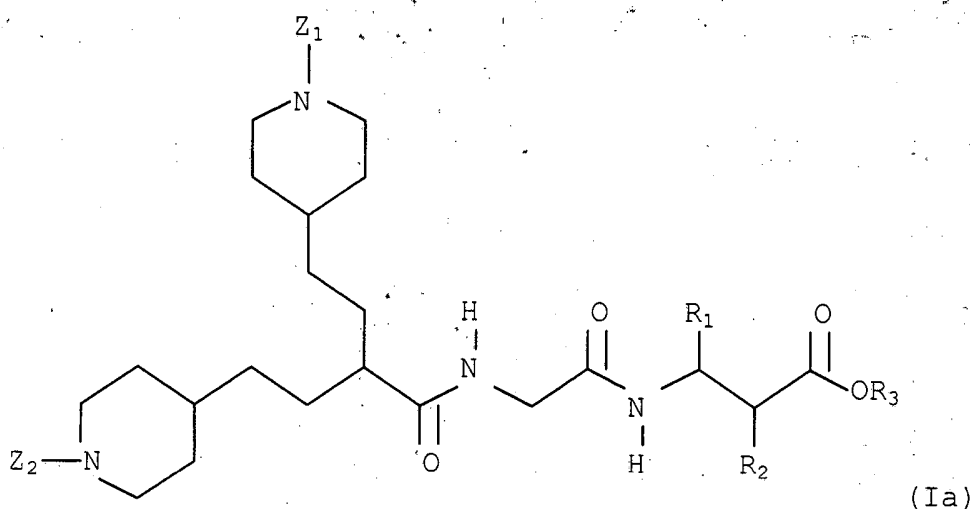


s $p = 1$ nebo 2 ,

$-\text{R}_{10}$ je vybrána z vodíku a C_1 - C_4 alkylové skupiny a C_6 - C_{14} arylové skupiny,

v) a Z_1 a Z_2 jsou vodík nebo skupina chránící amin, a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

Jedna specifická skupina sloučenin vzorce (I) je představována sloučeninami vzorce (Ia):



ve kterých:

i) buď R₁ je vybrána z

-C₁-C₄ alkylových, C₃-C₁₂ mono- nebo bicyklických cykloalkylových, C₂-C₄ alkenylových nebo C₂-C₄ alkylylových skupin, přičemž tyto skupiny jsou případně substituované skupinami vybranými z halogenů a hydroxylové skupiny;

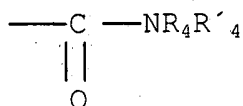
- mono-, bi- nebo tricyklických C₆-C₁₄ aryllových skupin,

-heteroarylových skupin vybraných z pyridylové, thienylové, furylové, chinolylové, benzodiazanylové, benzodioxolylové, benzothiénylové, benzofurylové a pyrazinylové skupiny;

-fenyl (C₁-C₄) alkylových a naftyl (C₁-C₄) alkylových skupin případně substituovaných na aryllovém jádře,

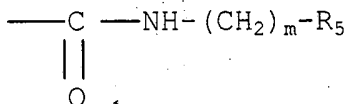
-arylových a heteroarylových skupin, které jsou případně substituované jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle z halogenů, C₁-C₄ alkylu, trifluormethylu, C₁-C₄ alkylthioskupiny, C₁-C₄ alkylsulfonylu, C₁-C₄ alkyloxyskupiny, nitroskupiny a skupin -COOR, -CH₂COOR nebo -O-CH₂-COOR, kde R je C₁-C₄ alkylová skupina,

-skupin vzorce:



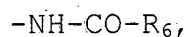
ve kterých R_4 a R'_4 jsou vybrány z C_1 - C_8 alkylových a mono- nebo polycyklických C_3 - C_{12} cykloalkylových skupin, kde tyto skupiny jsou případně substituované skupinami vybranými z halogenů a hydroxylové skupiny, R'_4 také může být vodík, nebo alternativně R_4 a R'_4 spolu tvoří tetramethylenovou nebo pentamethylenovou skupinu, přičemž tyto poslední dvě skupiny jsou případně samy substituované, zvláště C_6 - C_{14} arylovým nebo $(C_6$ - $C_{14})$ aryl(C_1 - C_4)alkylovým zbytkem;

- skupin vzorce:



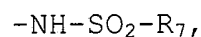
ve kterých $m = 1$ až 4 a R_5 je vybrána z fenylové, methoxyfenylové, indolové, benzodioxolylové, benzodioxanylové, benzothienylové a benzofurylové skupiny, a R_2 je vodík,

ii) nebo R_1 je vodík a R_2 je vybrána ze skupin vzorce:



kde R_6 je vybrána z C_1 - C_4 alkoxylové, C_3 - C_7 cykloalkoxylové, benzyloxylové, methoxyfenylové, dimethoxyfenylové, benzodioxolylové a benzodioxanylové skupiny,

a skupin vzorce:



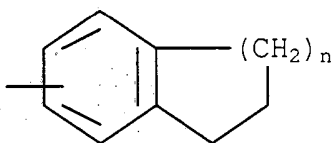
kde R_7 je vybrána z:

- C_1 - C_5 alkylových skupin případně substituovaných jednou nebo více skupinami vybranými z halogenů, hydroxylové skupiny a trifluormethylové skupiny;

-mono- nebo bicyklických C_3 - C_{12} cykloalkylových skupin;
mono-, bi- nebo tricyklických C_6 - C_{14} arylových skupin;
heteroarylových skupin vybraných z pyridylové, thienylové,
chinolylové, benzodioxanylové, benzodioxolylové, a
isoxazylové skupiny;

-fenyl (C_1 - C_4) alkylových a naftyl (C_1 - C_4) alkylových
skupin;

- a skupin vzorce:



ve kterých $n = 1, 2$ nebo 3 ;

-arylových a heteroarylových skupin, které jsou
případně substituované jednou nebo více skupinami vybranými
nezávisle z halogenů, C_1 - C_4 alkyly, trifluormethylu, C_1 - C_4
alkylthioskupiny, C_1 - C_4 alkyloxykupiny, C_1 - C_4
alkylsulfonylové skupiny, nitroskupiny, di((C_1 - C_4)
alkyl)aminoskupiny a skupin $-COOR$, $-CH_2COOR$ nebo
 $-O-CH_2-COOR$, kde R je C_1 - C_4 alkylová skupina,

iii) R_3 je vybrána z atomu vodíku, C_1 - C_4 alkylové skupiny a
fenyl(C_1 - C_4) alkylové skupiny;

iv) a Z_1 a Z_2 jsou vodík nebo skupina chránící amin,
a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými
kyselinami.

Jedna z výhodných skupin sloučenin je představována
sloučeninami, ve kterých $R_1 = H$ a R_2 je skupina vzorce
 $-NH-SO_2-R_7$.

Sloučeniny, které jsou zvláště výhodné, jsou sloučeniny tohoto typu, ve kterých R_7 je skupina vybraná z naftylové, substituované naftylové, bifenylové a fenylthienylové skupiny.

Jako příklad arylových skupin lze zmínit fenylovou, α -naftylovou, β -naftylovou, fluorenylovou a bifenylovou skupinu.

C_1 - C_5 alkylové skupiny mohou být lineární nebo rozvětvené. Jako příklad lze uvést methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, terc.butylovou a pentylovou skupinu.

Monocyklické cykloalkylové skupiny mohou být například cyklopentylová nebo cyklohexylová skupina.

Polycyklické cykloalkylové skupiny mohou být například adamantylová, norbornylová a kamforylová skupina.

Alkinylovou skupinou mohou být například ethinylová, propargylová a butinylová skupina.

Alkenylovou skupinou může být například vinylová, pentenylová a allylová skupina.

C_1 - C_4 Alkoxylové skupiny mohou být podobně lineární nebo rozvětvené. Jako příklad lze uvést methoxylovou, ethoxylovou, propoxylovou, isopropoxylovou, butoxylovou, isobutoxylovou a terc.butoxylovou skupinu.

Halogeny mohou být vybrány z fluoru, chloru, bromu a jodu.

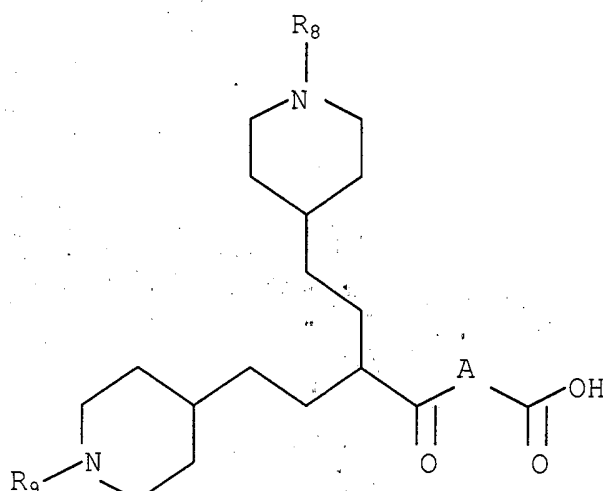
Jako skupiny chránící amin lze uvést ethoxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou, p-nitrobenzyloxykarbonylovou a t-butoxykarbonylovou skupinu.

Pojem „adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami“ označuje soli, které dávají biologické vlastnosti volné báze bez toho, že by měly nežádoucí

účinek. Těmito solemi mohou být zvláště ty, které jsou tvořeny s minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná nebo fosforečná; kyselé soli kovů, jako je orthofosforečnan disodný a hydrogensíran draselný, nebo s organickými kyselinami.

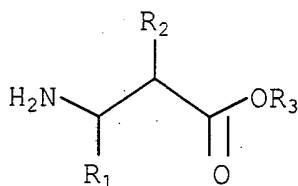
Sloučeniny vzorce (I) mohou být připraveny:

a₁) reakcí kyseliny vzorce



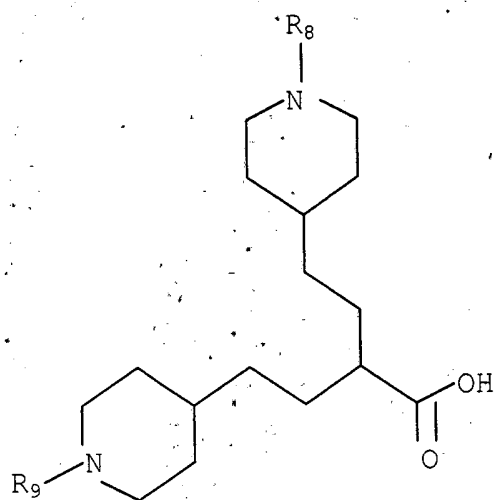
(II)

ve kterém R₈ a R₉ jsou chránicí skupiny, s aminem vzorce



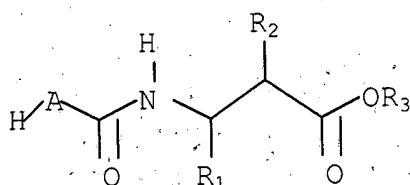
(III)

nebo a₂) reakcí kyseliny vzorce



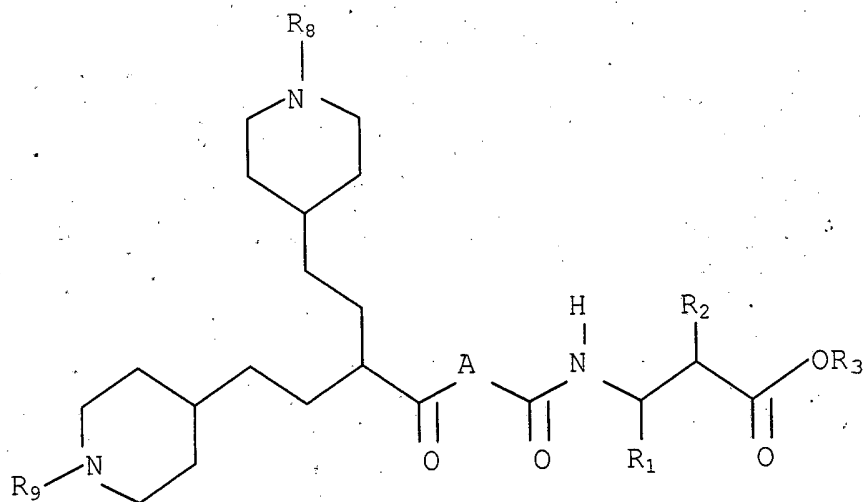
(IV)

ve kterém R_8 a R_9 jsou chránicí skupiny, s aminem vzorce



(V)

za vzniku sloučenin vzorce (Ib):



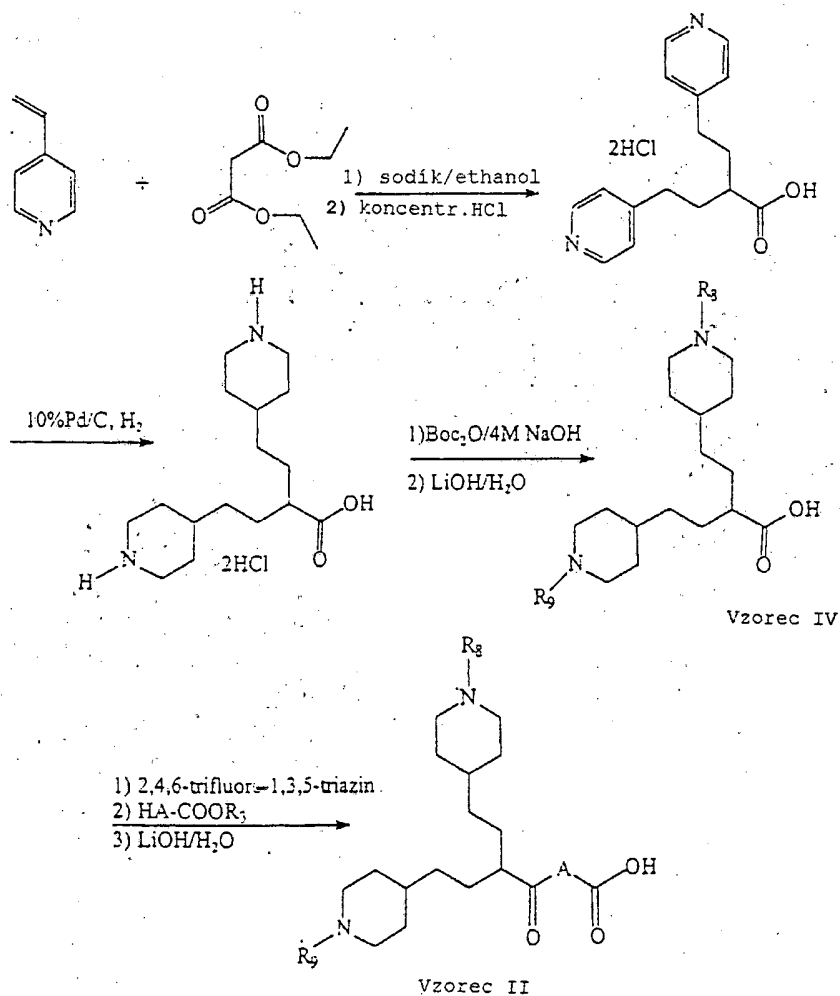
(Ib)

b) případně konverzí skupiny R_2 na jinou skupinu R_2 ,

c) a, případně, odstraněním chránicích skupin.

Sloučeniny vzorce (II) mohou být připraveny podle níže uvedeného reakčního schématu (když R_8 a R_9 = Boc):

Schéma 1



Adiční soli se získají běžným způsobem reakcí sloučeniny vzorce (I) s farmaceuticky přijatelnou kyselinou

ve vhodném rozpouštědle. Naopak báze mohou být získány z adičních solí reakcí se silnou zásadou.

Následující příklady ilustrují přípravu sloučeniny vzorce (I).

Příklady provedení vynálezu

A. Příprava kyseliny vzorce IV

Syntéza kyseliny 4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanové (sloučenina 3)

A-1 Syntéza dihydrochloridu kyseliny 4-(4-pyridyl-2-[2-(4-pyridyl)ethyl]butanové. (sloučenina 1)

K roztoku 4-vinylpyridinu (165 g, 1,49 mol) a diethylmalonatu (120 g, 0,75 mol) v 400 ml ethanolu byl přidán sodík (3,5 g, 0,15 mol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem 18 hodin. Většina ethanolu byla odpařena a zbytek byl převeden do etheru (asi 300 ml) a poté promyt solankou. Rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž byl získán olej, který byl podroben varu pod zpětným chladičem v 400 ml 12 N kyseliny chlorovodíkové po dobu 12 hodin. Výsledná směs byla odpařena do sucha, čímž byl získán rudohnědý olej, který byl převeden do asi 1 l isopropanolu a ponechán stát při pokojové teplotě. Výsledný roztok byl přefiltrován, promyt isopropanolem a acetonem a vysušen za vakua, čímž bylo získáno 190 g béžově zbarvené pevné látky.

Výtěžnost = 74 %

Teplota tání = 172 °C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2,1 (m, 4H), 2,5 (m, 1H), 3,0 (t, 4H), 8,0 (d, 4H), 8,7 (d, 4H).

A-2 Syntéza dihydrochloridu kyseliny 4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanové (sloučenina 2)

Směs dihydrochloridu kyseliny 4-(4-pyridyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanové (118 g, 0,344 mol) v 1,5 l kyseliny octové byla hydrogenován v přítomnosti 10% palladia na aktivním uhlí (10 g) za tlaku 100 psi při 60 °C po dobu 24 hodin. Směs byla přefiltrována a odpařena, čímž byl získán olej, který byl zředěn v etheru, čímž byla získána suspenze. Tato suspenze byla přefiltrována, promyta etherem a vysušena, čímž bylo získáno 126 g béžově zbarvené pevné látky.

Výtěžnost = 104 % (obsahuje kyselinu octovou)

Teplota tání = 180 °C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,35 (m, 8H), 1,6 (m, 6H), 2,0 (bd, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,0 (bt, 4H), 3,4 (bd, 4H).

A-3 Syntéza kyseliny 4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-[2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl]butanové (sloučenina 3)

Di-terc.butyl dikarbonat (90 g, 0,413 mol) byl přidán při pokojové teplotě k roztoku dihydrochloridu kyseliny 4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanové (71,5 g, 0,203 mol) v 300 ml (1,2 mol) 4 M NaOH a 300 ml terc.butanolu. V míchání bylo pokračováno po dobu 4 hodin. Organická fáze byla oddělena a poté promyta 1N HCl a vodou, vysušena síranem sodným a odpařena, čímž byl získán surový produkt. Byl přidán cyklohexan a směs byla ponechána krystalizovat při asi 0 °C. Produkt byl odfiltrován, promyt cyklohexanem a vysušen za vakua za vzniku 71 g bílé pevné látky.

Výtěžnost = 73 %

Teplota tání = 162 °C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,35 (m, 3H), 1,45 (s, 19H), 1,6 (bd, 6H), 2,25 (m, 1H), 2,88 (bt, 4H), 4,05 (bs, 4H).

B Příprava sloučenin vzorce II

B-1 Syntéza kyseliny

2-((4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)amino)octové

K roztoku kyseliny 4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanové (18,6 g, 38 mmol) v 150 ml dichlormethanu a pyridinu (3,1 g, 39,2 mmol) byl přidán při pokojové teplotě 2,4,6-trifluor-1,3,5-triazin (3,6 g, 26,7 mmol). Po míchání po dobu 4 hodin byla přidána voda. Organická fáze byla promyta vodou, vysušena síranem sodným a poté byla přefiltrována. Filtrát byl použit přímo v dalším kroku.

Roztok byl přidán do směsi hydrochloridu methylglycinátu (4,9 g, 39 mmol) a diisopropylethylaminu (11 g, 85, 3 mmol) v 50 ml dichlormethanu. V míchání se pokračovalo 1 hodinu při pokojové teplotě a poté byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková. Organická fáze byla promyta vodou, vysušena síranem sodným a odpařena za vzniku oleje, který byl přímo hydrolyzován.

Roztok výše získaného produktu v 150 ml tetrahydrofuranu, 30 ml vody a monohydrátu hydroxidu lithného (4,2 g, 100 ml) byl míchán při pokojové teplotě 30 minut. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl převeden do vody, okyselen na pH 2 a extrahován ethylacetátem. Extrakty byly promyty vodou, vysušeny síranem sodným a odpařeny, čímž bylo získáno 18,2 g bílé pevné látky.

Výtěžnost = 88 % (pro tři kroky).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 - 1,65 (m, 36H), 2,04 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 4,0 (bd, 6H), 6,39 (bs, 1H).

Syntéza B-1 byla použita k přípravě následujících sloučenin:

B-2

Kyselina 3-[(4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)amino]propanová (sloučenina 5)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-aminopropanoatu

Výtěžnost = 86 %

B-3

Kyselina 3-[(4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)amino]-3-methylpropanová (sloučenina 6)

Výchozí látka: ethyl 3-aminobutanoat

Výtěžnost = 49 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,03 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (d, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,63 (bd, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,55 (dd, 2H), 2,65 (bt, 4H), 4,0 (bs, 4H), 4,35 (m, 1H), 6,25 (d, 1H).

B-4

Kyselina 3-[(4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)amino]-3-fenylpropanová (sloučenina 7)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-amino-3-fenylpropanoatu

Výtěžnost = 68 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,9 ~ 1,35 (m, 10H), 1,45 (s, 20H), 1,58 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 2,60 (bq, 4H), 2,90 (dq, 2H), 4,0 (bd, 4H), 5,45 (q, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,25 (m, 5H).

B-5

Kyselina (3R)-1-(4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)hexahydro-3-pyridinekarboxylátová (sloučenina 8)

Výchozí látka: ethyl (R)-nipecotat-L-tartrat

Výtěžnost = 66 %

C - Příprava sloučenin vzorce Ib

C-1 - Příprava sloučenin vzorce Ib

(R₁ ≠ H, R₂ = H)

1) terc. Butyl 4-(3-{[1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoethyl)amino]karbonyl}-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylát (sloučenina 9)

K roztoku kyseliny 4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)amino]octové (sloučenina 4) (5,4 g, 10 mmol) v 50 ml ethylacetátu a N-methylmorfolinu (2,2 g, 22 mmol) byl přidán isobutylchloroformat (1,5 g, 11 mmol). Po míchání po dobu 10 minut byl přidán hydrochlorid ethyl 3-amino-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propionátu (2,8 g, 10 mmol). V míchání se pokračovalo při 50 °C 2 hodiny a poté byla přidána 2N kyselina chlorovodíková. Organická fáze byla promyta vodou, vysušena síreou sodnou, odpařena a přečištěna rychlou chromatografií (dichlormethan/methanol 20/1), čímž bylo získáno 6,7 g bílé pevné látky.

Výtěžnost = 88 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 ~ 1,7 (m, 39H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bs, 4H), 2,8 (dq, 2H), 4,0 (m, 8H), 5,3 (q, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,75 (m, 3H), 7,55 (d, 1H).

Výše popsaná metoda byla použita k přípravě následujících sloučenin:

2) terc. Butyl 4-(5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-
 ([2-([3-ethoxy-1-(4-isopropylfenyl)-3-oxopropyl]amino)-2-
 oxoethyl)amino]karbonyl)pentyl)tetrahydro-1(2H)-
 pyridinkarboxylat (sloučenina 10)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-amino-3-(4-
 isopropylfenyl)propionátu

Výtěžnost = 82 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,9 ~ 1,7 (m, 45H), 2,05 (m, 1H),
 2,6 (bs, 4H), 2,8 (m, 3H), 4,0 (m, 8H), 5,4 (q, 1H), 6,5
 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,45 (d, 1H).

3) terc. Butyl 4-(5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-
 ([2-([3-ethoxy-1-(4-methoxyfenyl)-3-oxopropyl]amino)-2-
 oxoethyl)amino]karbonyl)pentyl)tetrahydro-1(2H)-
 pyridinkarboxylat (sloučenina 11)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-amino-3-(4-
 methoxyfenyl)propionátu

Výtěžnost = 59 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,9 ~ 1,7 (m, 39H), 2,05 (m, 1H)
 , 2,6 (bs, 4H), 2,8 (dq, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (m, 8H),
 5,38 (q, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,45
 (d, 1H).

4) terc. Butyl 4-(5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-
 ([2-([3-ethoxy-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-oxopropyl]amino)-
 2-oxoethyl)amino]karbonyl)pentyl)tetrahydro-1(2H)-
 pyridinkarboxylat (sloučenina 12)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-amino-3-(3,4-
 dimethoxyfenyl)propionat

Výtěžnost = 82 %

5) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-
 ({[2-({3-ethoxy-1-[3-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)fenyl]-3-
 oxopropyl}amino)-2-
 oxoethyl]amino}karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-
 pyridinkarboxylat (sloučenina 13)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-amino-3-(3-(2-ethoxy-2-
 oxoethoxy)fenyl)propionatu

Výtěžnost = 61 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 ~ 1,7 (m, 42H), 2,05 (m, 1H),
 2,6 (bs, 4H), 2,8 (dq, 2H), 4,0 (m, 8H), 4,28 (q, 2H), 4,6
 (s, 2H), 5,4 (q, 1H), 6,5 (t, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,9 (m,
 2H), 7,2 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

6) terc. Butyl 4-(5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-
 {[2-({3-ethoxy-1-(3-methoxyfenyl)-3-oxopropyl}amino)-2-
 oxoethyl]amino}karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-
 pyridinkarboxylat (sloučenina 14)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-amino-3-(3-
 methoxyfenyl)propionatu

Výtěžnost = 78 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 ~ 1,7 (m, 39H), 2,05 (m, 1H),
 2,6 (bs, 4H), 2,83 (dq, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,0 (m, 8H), 5,4
 (q, 1H), 6,5 (t, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,2 (t,
 1H), 7,45 (d, 1H).

7) terc. Butyl 4-{3-{{[1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-
 3-ethoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoethyl]amino}karbonyl}-5-
 [1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl]tetrahydro-
 1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 15)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-amino-3-(2,3-dihydro-
 1,4-benzodioxin-6-yl)propionatu

Výtěžnost = 83 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 ~ 1,7 (m, 39H), 2,05 (m, 1H),

2,65 (bs, 4H), 2,8 (dq, 2H), 4,0 (m, 8H), 4,25 (s, 4H), 5,3 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,5 (d, 1H).

8) terc. Butyl 4-(5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[3-ethoxy-1-(3-pyridyl)-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl)pentyl)terahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 16)

Výchozí látka: dihydrochlorid ethyl 3-amino-3-(3-pyridyl)propionatu

Výtěžnost = 69 %

9) terc. Butyl 4-(5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl)pentyl)tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 17)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-aminopropionatu

Výtěžnost = 69 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,5 (t, 2H), 2,6 (bt, 4H), 3,5 (q, 2H), 3,9 (d, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,15 (q, 2H), 6,4 (bt, 1H), 6,65 (bt, 1H).

10) terc. Butyl 4-(5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[3-ethoxy-1-methyl-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl)pentyl)tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 18)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-aminobutanoatu

Výtěžnost = 70 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,1 ~ 1,35 (m, 13H), 1,4 (s, 19H), 1,55 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,6 (bt, 4H), 3,85 (m, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,1 (q, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,4 (t, 1H), 6,75 (d, 1H).

11) terc. Butyl 4-(5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[3-ethoxy-3-oxo-1-fenethylpropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl)pentyl)tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 19)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-amino-5-fenylpentanoatu
Výtěžnost = 27 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,1 ~ 1,3 (m, 10H), 1,4 (s, 19H), 1,55 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,5 (d, 2H), 2,6 (m, 6H), 3,85 (d, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,1 (q, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,25 (t, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (t, 2H).

12) Syntéza terc.butyl 4-{3-([2-([1-[(1-adamantylamino)karbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl]amino)-2-oxoethyl]amino]karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl)tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylatu (sloučenina 20)

K roztoku kyseliny 2-[(4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-[2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl]butanoyl)amino]octové (sloučenina 4) (6,9 g, 11 mmol) v 150 ml of ethylacetátu a N-methylmorfolinu (5 g, 49,5 mmol) byl přidán za pokojové teploty isobutylchloroformat (1,7 g, 12,4 mmol). Byla získána bílá suspenze. Po míchání po dobu 10 minut byl přidán roztok trifluoroacetátu benzyl (3S)-3-amino-4-(1-adamantylamino)-4-oxobutanoatu (6,9 g, 11,2 mmol) v 20 ml ethylacetátu. V míchání bylo pokračováno při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Byla přidána 2N kyselina chlorovodíková. Organická fáze byla promyta vodou, vysušena síranem sodným a odpařena, čímž byl získán surový produkt, který byl přečištěn rychlou chromatografií (dichlormethan/methanol 20/1), čímž bylo získáno 6,6 g béžově zbarvené pevné látky.
Výtěžnost 68 %

Výše uvedená metoda byla použita k přípravě

následujících sloučenin:

13) terc. Butyl 4-(3-([2-([1-([2-(1H-indol-4-yl)ethyl]amino)karbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl]amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 21)

Výchozí látka: trifluoroacetat benzyl (3S)-3-amino-4-[2-(1H-indol-4-yl)ethylamino]-4-oxobutanoatu

Výtěžnost = 49 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (m, 5H), 2,95 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,78 (dq, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,8 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,3 (t, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,35 (m, 6H), 7,6 (d, 1H), 8,2 (s, 1H).

14) terc. Butyl 4-(3-([2-([1-([4-methoxyfenethyl]amino)karbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl]amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 22)

Výchozí látka: trifluoroacetat benzyl (3S)-3-amino-4-[(4-methoxyfenethyl)amino]-4-oxobutanoatu

Výtěžnost = 59 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (m, 7H), 3,05 (dd, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,78 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,4 (t, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (m, 5H).

15) terc. Butyl 4-(3-([2-([1-([3-fenylpropyl]amino)karbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl]amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl)-5-[1-

(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 23)

Výchozí látka: trifluoroacetat benzyl (3S)-3-amino-4-[(3-fenylpropyl)amino]-4-oxobutanoatu

Výtěžnost = 79 %

16) terc.Butyl 4-(3-([2-([1-[(1,3-benzodioxol-5yl-methyl)amino}karbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 24)

Výchozí látka: trifluoroacetat benzyl (3S)-3-amino-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-4-oxobutanoatu

Výtěžnost = 54 %

17) terc.Butyl 4-{3-([2-([1-[(3-methoxyfenethyl)amino}karbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 25)

Výchozí látka: trifluoroacetat benzyl (3S)-3-amino-4-[(3-methoxyfenethyl)amino]-4-oxobutanoatu

Výtěžnost = 65 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 ~ 1,25 (m, 7H), 1,25 ~ 1,5 (m, 23H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,45 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,78 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,48 (t, 1H), 6,75 (m, 3H), 6,9 (t, 1H), 7,4 (m, 6H).

18) terc.Butyl 4-(3-([2-([1-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino}karbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 26)

Výchozí látka: trifluoroacetat benzyl (3S)-3-amino-4-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-4-oxobutanoatu

Výtěžnost = 34 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 5H), 1,15 ~ 1,35 (m, 12H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 7H), 2,1 (m, 1H), 2,62 (m, 6H), 3,08 (dd, 1H), 3,5 (q, 2H), 3,8 (dd, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,8 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,8 (m, 6H).

19) terc. Butyl 4-{3-([2-([1-[(1-isopropyl-2-methylpropyl)amino]karbonyl)-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl]amino)-2-oxoethyl]amino]karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 27)

Výchozí látka: trifluoroacetat benzyl (3S)-3-amino-4-[(1-isopropyl-2-methylpropyl)amino]-4-oxobutanoatu

Výtěžnost = 59 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 (m, 9H), 1,0 ~ 1,35 (m, 11H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (bs, 6H), 1,79 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (m, 6H), 3,1 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,9 (d, 2H), 4,05 (bs, 5H), 4,82 (m, 1H), 5,15 (dd, 2H), 6,3 (t, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,3 (m, 6H).

20) terc. Butyl 4-{3-([2-([1S)-3-(benzyloxy)-3-oxo-1-[(4-benzylpiperidino)karbonyl]-propyl]amino)-2-oxoethyl]amino]karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 28)

Výchozí látka: trifluoroacetat benzyl (3S)-3-amino-4-oxo-4-(4-benzylpiperidino)butanoatu

Výtěžnost = 55 %

C-2 Příprava sloučenin vzorce

(R₁ = H, R₂ ≠ H)

1) Syntéza terc.butyl 4-[(10S)-3-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}-10-(ethoxykarbonyl)-4,7,12-trioxo-14-fenyl-13-oxa-5,8,11-triazatetradec-1-yl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylatu (sloučenina 29)

Isobutylchloroformat (13 g, 95,2 mmol) byl při pokojové teplotě přidán k roztoku kyseliny 2-[(4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)amino]octové (sloučenina 4) (46 g, 85,2 mmol) v 550 ml ethylacetátu a N-methylmorfolinu (19 g, 188 mmol) a byla získána suspenze. Po míchání po dobu 20 minut byl přidán hydrochlorid ethyl (2S)-3-amino-2-[[(benzyloxy)karbonyl]amino]propanoatu (26,3 g, 86,9 mmol). V míchání se pokračovalo 18 hodin při pokojové teplotě a reakční médium bylo promyto vodou, 1 N kyselinou chlorovodíkovou a vodou a poté vysušeno síranem sodným a odpařeno, čímž byl získán surový, produkt který byl přečištěn rychlou chromatografií (dichlormethan/methanol 20/1), čímž bylo získáno 61 g bílé pevné látky.

Výtěžnost = 91 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 5H), 1,4 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,62 (bt, 4H), 3,62 (bs, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,2 (bt, 2H), 4,4 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 6,4 (bs, 1H), 6,9 (bs, 1H), 7,4 (bs, 5H).

Výše popsaná metoda byla použita k přípravě následujících sloučenin:

2)'''terc.Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-([2-[(cyklohexylsulfonyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl)amino]-2-oxoethyl]amino)karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 30)

Výchozí látka: trifluoracetat methyl 3-amino-2-
[(cyklohexylsulfonyl)amino]propanoatu

Výtěžnost = 81 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,1 ~ 1,5 (m, 31H),
1,6 (m, 6H), 1,7 (bd, 1H), 1,85 (bd, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,2
(bt, 2H), 2,60 (bt, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,7
(m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,2 (m,
1H), 5,7 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,95 (t, 1H).

3) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-
([2-([2-[(isopropylsulfonyl)amino]-3-ethoxy-3-
oxopropyl)amino]-2-
oxoethyl]amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-
pyridinkarboxylat (sloučenina 31)

Výchozí látka: trifluoracetat ethyl 3-amino-2-
[[isopropylsulfonyl)amino]propanoatu

Výtěžnost = 60 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,3
(t, 3H), 1,35 (dd, 6H), 1,45 (s, 21H), 1,6 (m, 6H), 2,05
(m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,75
(m, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,20 (m, 1H), 4,25
(q, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,85 (t, 1H).

4) terc. Butyl 4-(3-([2-([2-[(1,3-benzothiazol-2-
ylsulfonyl)amino]-3-ethoxy-3-oxopropyl)amino]-2-
oxoethyl]amino)karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-
piperidyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat
(sloučenina 32)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-amino-2-[(1,3-
benzothiazol-2-ylsulfonyl)amino]propanoatu

Výtěžnost = 43 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,20
(m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 2,10 (m,
1H), 2,65 (bt, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,95 (d,

2H), 4,05 (m, 6H), 4,55 (dd, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,85 (bs, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H).

5) terc. Butyl 4-[(11S)-3-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}-11-(ethoxykarbonyl)-4,8,13-trioxo-15-fenyl-14-oxa-5,9,12-triazapentadec-1-yl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 33)

Výchozí látka: sloučenina 5 a hydrochlorid ethyl (2S)-3-amino-2-[(benzyloxy)karbonyl]amino}propanoatu

Výtěžnost = 65 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (t, 5H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,3 (bt, 2H), 2,60 (bq, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,2 (q, 2H), 4,4 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 6,4 (t, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,3 (s, 5H).

6) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([3-([3-ethoxy-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-oxopropyl)amino)-1-methyl-3-oxopropyl]amino}karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 34)

Výchozí látky: sloučenina 6 a hydrochlorid ethyl (2S)-3-amino-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]propanoatu

Výtěžnost = 75 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 3H), 1,20 (m, 8H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,40 (dq, 2H), 2,65 (bt, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,05 (m, 5H), 4,30 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,40 (s, 1H).

7) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([3-([3-ethoxy-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-

oxopropyl}amino)-3-oxo-1-fenylpropyl]amino}karbonyl)pentyl]
tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 35)

Výchozí látky: sloučenina 7 a hydrochlorid ethyl (2S)-3-
amino-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]propanoatu

Výtěžnost = 77 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, 3H), 1,00 (m, 4H), 1,10
(m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 2,05
(m, 1H), 2,65 (bd, 4H), 2,70 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,60
(m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,00 (m, 6H), 5,40 (m, 1H), 5,85 (d,
1H), 6,40 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,65 (m, 2H), 7,76 (m,
1H), 7,90 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,40 (d, 1H).

8) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-
{[(3R)-3-[(3-ethoxy-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-
oxopropyl}amino)karbonyl]tetrahydro-1(2H)-
pyridinyl}karbonyl}pentyl)tetrahydro-1(2H)-
pyridinkarboxylat (sloučenina 36)

Výchozí látky: sloučenina 8 a hydrochlorid ethyl (2S)-3-
amino-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]propanoatu

Výtěžnost = 67 %

9) Syntéza terc.butyl 4-{3-[(2-[(2S)-2-amino-3-ethoxy-3-
oxopropyl]amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl}-5-[1-
(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-
pyridinkarboxylat hydrochloridu (sloučenina 37)

Směs terc.butyl 4-[(10S)-3-{2-[1-
(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}-10-
(ethoxykarbonyl)-4,7,12-trioxo-14-fenyl-13-oxa-5,8,11-
triazatetradec-1-yl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylatu
(sloučenina 29) (60 g, 76,1 mmol), 10 % palladia na
aktivním uhlí (5 g) v 400 ml ethanolu a 77 ml 1N
chlorovodíku v ethanolu byla hydrogenována za pokojové
teplotě při tlaku asi 25 psi po dobu 30 minut. Výsledná
směs byla přefiltrována a odpařena, čímž bylo získáno 52 g

béžově zbarvené pevné látky.

Výtěžnost = 99 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,0 (m, 4H), 1,18 (m, 4H), 1,27 (t, 5H), 1,42 (s, 20H), 1,58 (m, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,9 (d, 2H), 4,02 (bs, 4H), 4,18 (q, 2H), 6,38 (bt, 1H), 6,72 (bt, 1H),

Výše popsaná metoda byla použita k přípravě následujících sloučenin:

10) Syntéza terc.butyl 4-{3-[[3-[[2S)-2-amino-3-ethoxy-3-oxoproyl]amino]-3-oxopropyl]amino]karbonyl}-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylatu (sloučenina 38)

Výchozí látka: sloučenina 33

Výtěžnost = 97 %

11) Syntéza terc.butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-([2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(fenylsulfonyl)amino]propyl]amino)-2-oxoethyl]amino]karbonyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylatu (sloučenina 39)

terc. Butyl 4-{3-[[2-[[2S)-2-amino-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl}-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 37) (3,31 g, 4,8 mmol) byl rozpuštěn v 50 ml dichloromethanu obsahujícím triethylamin (1,04 g, 5 mmol) a při asi 5 °C byl přidán benzensulfonylchlorid (0,9 g, 5 mmol). Po dvou hodinách při pokojové teplotě byla přidána voda. Organická fáze byla promyta 1N HCl, vysušena síranem sodným a poté odapřen, čímž byl získán surový produkt, který byl přečištěn rychlou chromatografií (dichloromethan/methanol 15/1), čímž bylo získáno 2,8 g bílé pevné látky.

Výtěžnost = 74 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 7H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 2,6 (bs, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 4,0 (m, 9H), 6,28 (t, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,82 (d, 2H).

Výše popsaná metoda byla použita k přípravě následujících sloučenin:

12) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(1,3-benzodioxol-5-ylkarbonyl)amino]propyl)amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 40)

Výchozí látka: chlorid kyseliny piperonylové

Výtěžnost = 74 %

13) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 41)

Výchozí látka: 2-naftylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 74 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,63 (bt, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (q, 2H), 4,0 (m, 7H), 6,3 (bs, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,4 (s, 1H).

14) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(4-propylfenylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 42)

Výchozí látka: 4-propylfenylsulfonfylchlorid.

Výtěžnost = 78 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, 3H), 1,05 ~ 1,4 (m, 15H), 1,5 (s, 18H), 1,65 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,65 (bt, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 9H), 6,0 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (d, 2H),

15) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-([2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(1,1'-bifenyl)-4-ylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 43)

Výchozí látka: 4-bifenylsulfonfylchlorid

Výtěžnost = 81 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 7H), 1,15 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,85 ~ 4,1 (m, 9H), 6,25 (bs, 1H), 6,6 (bt, 1H), 7,05 (bt, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

16) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-([2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(1-naftylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 44)

Výchozí látka: 1-naftylsulfonfylchlorid

Výtěžnost = 92 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 5H), 6,3 (d, 1H), 6,4 (bt, 1H), 6,75 (bt, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

17) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(4-(methylsulfonyl)fenylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 45)

Výchozí látka: 4-(methylsulfonyl)fenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 80 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (m, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,9 (d, 2H), 4,0 (m, 7H), 6,6 (bt, 2H), 7,05 (bt, 1H), 8,05 (dd, 4H).

18) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(2-thienylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 46)

Výchozí látka: 2-thienylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 78 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (dq, 2H), 4,05 (m, 7H), 6,25 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 6,95 (bt, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,55 (dd, 2H).

19) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-2-[(4-chlorfenyl)sulfonyl]amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl)amino]-2-oxoethyl]amino)karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 47)

Výchozí látka: 4-chlorfenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 63 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,0 (m, 9H), 6,1 (bd, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,95 (bt, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

20) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[(2-[(2S)-2-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-

oxoethyl}amino)karbonyl}pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 48)

Výchozí látka: 4-fluorfenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 82 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,1 (m, 9H), 6,2 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,85 (dd, 2H).

21) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-[(2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(6-methoxy-2-naftylsulfonyl]amino)propyl]amino)-2-

oxoethyl]amino)karbonyl}pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 49)

Výchozí látka: 6-methoxy-2-naftylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 71 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, 3H), 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,75 (q, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 8H), 6,05 (bd, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,75 (bt, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

22) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-

3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-
[(mesitylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-
oxoethyl)amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-
pyridinkarboxylat (sloučenina 50)

Výchozí látka: mesitylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 67 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,10 (t, 3H), 1,20 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,67 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,85 ~ 4,15 (m, 9H), 5,90 (d, 1H), 6,40 (bt, 1H), 6,70 (bt, 1H), 6,90 (s, 2H).

23) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-
[(butylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-
oxoethyl)amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-
pyridinkarboxylat (sloučenina 51)

Výchozí látka: n-butylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 66 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H), 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 ~ 1,4 (s, 27H), 1,6 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,0 (t, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (t, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,2 (m, 3H), 5,85 (d, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H).

24) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(4-methylfenylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-
oxoethyl)amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-
pyridinkarboxylat (sloučenina 52)

Výchozí látka: 4-methylfenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 68 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m,

1H), 2,4 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 ~ 4,15 (m, 9H), 5,95 (bd, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,7 (d, 2H).

25) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-({[2-({(2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(3-methylfenylsulfonyl)amino]propyl)amino]-2-oxoethyl]amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 53)

Výchozí látka: 3-methylfenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 86 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,05 (t, 3H), 1,1 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,4 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 ~ 4,1 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,8 (bt, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (m, 2H).

26) terc. Butyl 4-[(10S)-3-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}-10-(ethoxykarbonyl)-4,7,12,12-tetraoxo-13-fenyl-12λ⁶-thia-5,8,11-triazatridec-1-yl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 54)

Výchozí látka: 4-benzylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 49 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,25 (m, 5H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,2 (q, 2H), 4,3 (q, 2H), 5,75 (bd, 1H), 6,4 (bt, 1H), 6,75 (bt, 1H), 7,55 (m, 5H).

27) terc. Butyl 4-[(10S,13E)-3-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidinyl]ethyl}-10-(ethoxykarbonyl)-4,7,12,12-tetraoxo-14-fenyl-12λ⁶-thia-5,8,11-triaza-13-tetradecen-1-yl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 55)

Výchozí látka: trans- β -styrensulfonylchlorid

Výtěžnost = 57 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,0 (m, 4H), 1,1 ~ 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,85 ~ 4,15 (m, 9H), 5,95 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (bt, 1H), 7,35 ~ 7,5 (m, 6H).

28) terc. Butyl 4-[(10S)-3-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}-10-(ethoxykarbonyl)-4,7,12,12-tetraoxo-14-fenyl-12 λ^6 -thia-5,8,11-triazatetradec-1-yl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 56)

Výchozí látka: produkt hydrogenace sloučeniny 55

Výtěžnost = 96 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 5H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,0 ~ 3,3 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (d, 2H), 4,05 (bs, 5H), 4,25 (d, 2H), 6,0 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H), 7,1 ~ 7,5 (m, 5H).

29) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[(2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]sulfonyl]amino)propyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 57)

Výchozí látka: 3-trifluormethylfenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 77 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,0 (m, 7H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,55 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,85 ~ 4,05 (m, 9H), 6,4 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

30) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[2S]-3-ethoxy-2-([3-nitrofenyl]sulfonyl)amino)-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl)amino]karbonyl)pentyl)tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 58)

Výchozí látka: 3-nitrofenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 55 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,9 ~ 4,2 (m, 9H), 6,65 (bt, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,7 (s, 1H).

31) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[2S]-3-ethoxy-2-([3-methoxyfenyl]sulfonyl)amino)-3-oxopropyl]amino]oxoethyl)amino]karbonyl)pentyl)tetrahydro-1(2H)pyridinkarboxylat (sloučenina 59)

Výchozí látka: 4-methoxyfenylsulfonyl chlorid

Výtěžnost = 55 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,9 ~ 4,1 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

32) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-([2S]-3-ethoxy-3-oxo-2-[(8-chinolylsulfonyl)amino]propyl)amino)-2-oxoethyl]amino]karbonyl)pentyl)tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 60)

Výchozí látka: 8-chinolinesulfonylchlorid

Výtěžnost = 55 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m,

1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,65 ~ 4,2 (m, 10H), 6,35 (bt, 1H), 6,65 (bt, 1H), 7,2 (bs, 1H), 7,55 (q, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,05 (d, 1H).

33) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[(2-[(2S)-2-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino)karbonyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 61)

Výchozí látka: 3,5-dimethyl-4-isoxazolylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 81 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,85 ~ 4,1 (m, 9H), 6,4 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H).

34) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[(2-[(2S)-2-[(5-(dimethylamino)-1-naftyl)sulfonyl]amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino)karbonyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 62)

Výchozí látka: 5-dimethylamino-1-naftylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 73 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 2,85 (s, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,9 ~ 4,1 (m, 5H), 6,15 (bs, 1H), 6,35 (bt, 1H), 6,6 (bt, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

35) terc. Butyl 4-{3-[(2-[(2S)-2-[(2-(acetylamino)-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]amino)-3-ethoxy-3-

oxopropyl]amino}-2-oxoethyl)amino]karbonyl}-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 63)

Výchozí látka: 2-(acetylamino)-4-methyl-1,3-thiazol-5-ylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 64 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,15 ~ 1,4 (m, 9H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (bd, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 ~ 4,2 (m, 9H), 6,85 (bt, 1H), 7,2 (bt, 1H).

36) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[(2-[(2S)-2-([3-chlorpropyl]sulfonyl)amino]-3-ethoxy-3-oxopropyl)amino]-2-

oxoethyl)amino)karbonyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 64)

Výchozí látka: 3-chlorpropylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 68 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 5H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,65 (bt, 4H), 3,2 (t, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,25 (q, 3H), 6,1 (bd, 1H), 6,6 (bt, 1H), 7,1 (bt, 1H).

37) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[(2-[(2S)-2-([4-methoxy-1-naftyl]sulfonyl)amino]-3-ethoxy-3-oxopropyl)amino]-2-

oxoethyl)amino)karbonyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 65)

Výchozí látka: 4-methoxy-1-naftylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 71 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,75 ~ 4,05

(m, 9H), 4,1 (s, 3H), 6,2 (d, 1H), 6,35 (bt, 1H), 6,65 (bt, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,6 (d, 1H).

38) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[(2S)-2-[[6,7-dimethoxy-2-naftyl]sulfonyl]amino]-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 66)

Výchozí látka: 6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 63 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,8 ~ 4,1 (m, 15H), 6,0 (d, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,9 (bt, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

39) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[(2S)-2-[[2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl]sulfonyl]amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 67)

Výchozí látka: 2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-ylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 54 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,7 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,85 ~ 4,15 (m, 9H), 6,35 (d, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,95 (bt, 1H).

40) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[(2S)-2-[[3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]sulfonyl]amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-

pyridinkarboxylat (sloučenina 68)

Výchozí látka: 3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylsulfonfylchlorid

Výtěžnost = 50 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (s, 6H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (bs, 2H), 4,05 (m, 6H), 6,4 (bd, 1H), 6,75 (bt, 1H), 7,15 (bs, 1H), 11,8 (bs, 1H).

41) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-({2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(3-pyridylsulfonfyl)amino]propyl)amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl}pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 69)

Výchozí látka: 3-pyridylsulfonfylchlorid

Výtěžnost = 61 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (bt, 4H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 ~ 4,15 (m, 9H), 6,65 (bt, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,15 (bt, 1H), 7,45 (q, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

42) terc. Butyl 4-{3-[(2-[(2S)-2-({1,3-benzodioxol-5-ylsulfonfyl)amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl}-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 70)

Výchozí látka: 1,3-benzodioxol-5-ylsulfonfylchlorid

Výtěžnost = 61 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,85 ~ 4,1 (m, 9H), 6,05 (d, 1H), 6,1 (s, 2H), 6,55 (bt, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,9 (bt, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (d, 1H).

43) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[2S)-2-((2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl}pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 71)

Výchozí látka: 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 61 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 ~ 4,1 (m, 9H), 4,3 (dd, 4H), 5,95 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H).

44) terc. Butyl 4-{3-[[2-[[2S)-2-((1-benzothiofen-2-ylsulfonyl)amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl}-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 72)

Výchozí látka: 1-benzothiofen-2-ylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 74 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 4,05 (m, 5H), 6,45 (bt, 2H), 6,9 (bt, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

45) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[2S)-2-((2,5-dimethyl-3-furyl)sulfonyl]amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl]amino]karbonyl}pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 73)

Výchozí látka: 2,5-dimethyl-3-furylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 78 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 ~ 4,15 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,1 (s, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H).

46) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[2S)-2-([4-cyklohexylfenyl]sulfonyl)amino]-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl)amino]karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 74)

Výchozí látka: 4-cyklohexylfenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 64 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,1 (m, 7H), 1,15 ~ 1,5 (m, 30H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (m, 5H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 ~ 4,15 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

47) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[2S)-3-ethoxy-2-([4-fluor-1-naftyl]sulfonyl)amino]-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl)amino]karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 75)

Výchozí látka: 4-fluor-1-naftylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 64 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,8 (q, 2H), 3,85 (bd, 2H), 4,05 (m, 5H), 6,3 (bs, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,8 (bt, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,65 (d, 1H).

48) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[2(2S)-3-ethoxy-2-([4-chlor-1-naftyl]sulfonyl)amino)-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl)amino]karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 76)

Výchozí látka: 4-chlor-1-naftylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 63 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H), 1,1 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (q, 2H), 3,85 (bd, 2H), 3,95 ~ 4,15 (m, 5H), 6,4 (bt, 2H), 6,8 (bt, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,4 (d, 1H), 8,7 (d, 1H).

49) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-[[2-[[2(2S)-2-([2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]sulfonyl)amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl)amino]karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 77)

Výchozí látka: 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 74 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 ~ 4,1 (m, 9H), 4,65 (t, 2H), 5,8 (d, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,65 (s, 1H).

50) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-([2(2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-([4-(2-thienyl)fenylsulfonyl]amino)propyl]amino)-2-oxoethyl]amino]karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 78)

Výchozí látka: 4-(2-thienyl)-fenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 78 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,1 (m, 7H), 1,2 (m, 4H), 1,35

(m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bq, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 ~ 4,1 (m, 9H), 6,1 (d, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,9 (bt, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,4 (dd, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

51) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-({[2-({(2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-{[2-(2-thienyl)fenylsulfonyl]amino}propyl}amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 79)

Výchozí látka: 2-(2-thienyl)-fenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 63 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,8 ~ 4,1 (m, 9H), 5,3 (d, 1H), 6,25 (bt, 1H), 6,4 (bt, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,6 (t, 1H), 8,1 (d, 1H).

52) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-({[2-({(2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-{[4-(2-furyl)fenylsulfonyl]amino}propyl}amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 80)

Výchozí látka: 4-(2-furyl)-fenylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 62 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,1 (m, 7H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 ~ 4,1 (m, 9H), 6,05 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

53) terc. Butyl 4-{3-({[2-({(2S)-2-({1-benzofuran-2-ylsulfonyl}amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino)-2-oxoethyl]amino}karbonyl)-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-

piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat
(sloučenina 81)

Výchozí látka: 1-benzofuran-2-ylsulfonylchlorid

Výtěžnost = 52 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,1 (m, 7H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 ~ 4,15 (m, 8H), 4,25 (m, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,9 (bt, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,7 (d, 1H).

54) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-({[2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(2-naftylmethylsulfonyl)amino]propyl)amino]-2-oxoethyl]amino}karbonyl)pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 82)

Výchozí látka: 2-naftylmethanesulfonylchlorid

Výtěžnost = 61 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,4 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,75 ~ 4,1 (m, 9H), 4,4 (q, 2H), 5,7 (bs, 1H), 6,4 (bt, 1H), 6,7 (bt, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,8 (m, 4H).

55) terc. Butyl 4-{5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-{{{2-[[2S]-2-({[2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]sulfonyl)amino]-3-ethoxy-3-oxopropyl}amino]-2-oxoethyl)amino}karbonyl}pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 83)

Výchozí látka: 5-indanesulfonylchlorid

Výtěžnost = 62 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,1 (t, 2H), 2,65 (bt, 4H), 2,95 (t, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 ~ 4,1 (m, 9H), 5,85 (d, 1H), 6,45

(bt, 1H), 6,8 (bt, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,65 (s, 1H).

56) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-((5-fenyl-2-thienyl)sulfonyl)amino)propyl)amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 84)

Výchozí látka: 5-fenyl-2-thiofenesulfonylchlorid

Výtěžnost = 60 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 ~ 4,15 (m, 9H), 6,4 (bt, 1H), 6,8 (bt, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (m, 3H).

57) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-((2S)-3-ethoxy-3-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftenylsulfonyl)amino)propyl)amino)-2-oxoethyl]amino)karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 85)

Výchozí látka: 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenesulfonylchlorid

Výtěžnost = 12 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (bs, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 2,8 (bs, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 ~ 4,15 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H).

58) terc. Butyl 4-[(10S, 13E)-3-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}-10-(ethoxykarbonyl)-4,7,12,12-tetraoxo-12λ⁶-thia-5,8,11-triaza-13-heptadecen-1-

yl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 86)

Výchozí látka: (E)-1-pentenylsulfonchlorid

Výtěžnost = 21 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,27 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,2 (q, 2H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 ~ 4,10 (m, 7H), 4,2 (q, 2H), 5,65 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,75 (dt, 1H), 6,8 (bt, 1H).

59) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([3-((3S)-3-ethoxy-2-[(2-naftylsulfon)amino]-3-oxopropyl)amino)-3-oxopropyl]amino)karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 87)

Výchozí látky: sloučenina 38 a 2-naftylsulfonchlorid

Výtěžnost = 76 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,65 (bq, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,85 (q, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,1 (bs, 1H), 6,0 (bd, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,4 (s, 1H).

60) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([3-((3S)-3-ethoxy-3-oxo-2-[(fenylsulfon)amino]propyl)amino)-3-oxopropyl]amino)karbonyl]pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 88)

Výchozí látky: sloučenina 38 a benzenesulfonchlorid

Výtěžnost = 76 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,4 (t, 2H), 2,65 (bt, 4H), 3,4 (m, 1H), 3,55 (m, 2H),

3,7 (m, 1H), 4,0 (q, 2H), 4,05 (bs, 4H), 5,9 (d, 1H), 6,5 (m, 2H), 7,5 (t, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

61) terc. Butyl 4-[(10S)-3-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}-13-(7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]hept-1-yl)-10-(ethoxykarbonyl)-4,7,12,12-tetraoxo-12 λ^6 -thia-5,8,11-triazatridec-1-yl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 89)

Způsobem popsaným pro sloučení 29 z výchozí látky hydrochloridu ethyl (2S)-3-amino-2-({[(7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]hept-1-yl)methyl]sulfonyl}amino)propanoatu a sloučeniny 4.

Výtěžnost = 78 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,20 (m, 4H), 1,30 (t, 5H), 1,45 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 1,95 (t, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,15 (t, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,00 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,95 (dq, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,30 (m, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,70 (t, 1H).

62) Kyselina (2R)-3-({2-[4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)amino]acetyl}amino)-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]propanová (sloučenina 90)

Isobutylchloroformat (3,3 g, 24,2 mmol) byl přidán při pokojové teplotě k roztoku kyseliny 2-[(4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)amino]octové (sloučenina 4) (10,8 g, 20 mmol) v 200 ml THF a N-methylmorfolinu (5 g, 49,5 mmol). Byla získána suspenze. Po míchání po dobu 20 minut byla při 0 °C přidána směs kyseliny (2R)-3-amino-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]propanové (8 g, 25 mmol) a vody (80

ml). V míchání se pokračovalo při asi 0 až 5 °C po dobu 30 minut a poté při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. THF byl odpařen a vodný roztok byl okyselen na pH 2 1 N kyselinou chlořovodíkovou. Směs byla extrahována etherem. Extrakty byly promyty vodou, vysušeny síranem sodným a odpařeny za vzniku surového produktu, který byl přečištěn rychlou chromatografií (dichlormethan/methanol/kyselina octová 10/0,5/0,5), čímž bylo získáno 8,3 g béžově zbarvené pevné látky.

Výtěžnost = 51 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (bd, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,6 (bq, 4H), 3,6 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,8 ~ 4,1 (m, 7H), 6,6 (d, 1H), 6,95 (bt, 1H), 7,25 (bt, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,85 (t, 2H), 7,95 (t, 2H), 8,45 (s, 1H).

D - Příprava sloučenin vzorce Ib cestou a₂:

reakcí kyseliny vzorce IV s aminem vzorce V

63) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-({[2-((3-ethoxy-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-oxopropyl)amino)-2-oxo-1-fenylethyl]amino}karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 91)

Hydrochlorid ethyl 3-[(2-amino-2-fenylethanoyl)amino]-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]propanoatu (1,7 g, 3 mmol) a diisopropylethylamin (0,8 g, 6,2 mmol) byly při pokojové teplotě přidány k roztoku 4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoylfluoridu (ref. syntéza B-1) (1,55 g, 3 mmol) v 50 ml dichlormethanu. Po míchání po dobu 3 hodin byla přidána voda. Organická fáze byla promyta vodou, vysušena síranem sodným a odpařena za vzniku surového produktu, který byl přečištěn rychlou chromatografií

(dichlormethan/methanol 20/1), čímž bylo získáno 1,2 g bílé pevné látky.

Výtěžnost = 44 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (m, 3H), 1,00 (m, 4H), 1,20 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,47 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,60 (bd, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,99 (m, 4H), 5,45 (m, 1H), 5,75 (dd, 1H), 6,40 (dt, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,52 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,37 (d, 1H).

Tato metoda byla použita k přípravě následující sloučeniny.

64) terc. Butyl 4-[5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-3-([2-([3-ethoxy-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-oxopropyl)amino]-1-methyl-2-oxoethyl)amino]karbonyl)pentyl]tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 92)

Výchozí látka: hydrochlorid ethyl 3-[(2-aminopropanoyl)amino]-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]propanoatu
Výtěžnost = 71 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,20 (m, 4H), 1,30 (d, 5H), 1,45 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 2,65 (bs, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 6,10 (bd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,40 (s, 1H).

Příklad 1:

Hydrochlorid ethyl 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-([2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino]acetyl]amino]propanoatu (CRL42725)

terc. Butyl 4-{3-([1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino)-2-oxoethyl)amino]karbonyl}-5-[1-

(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-1(2H)-pyridinkarboxylat (sloučenina 9) (3,3 g, 4,35 mmol) byl rozpuštěn v 5 ml dioxanu a poté bylo přidáno 10 ml 4 N roztoku dioxan-kyselina chlorovodíková. Směs byla ponechána míchat při pokojové teplotě 20 minut a poté byl dioxan oddělen usazením. Byl přidán ether a poté byl opět dodělen usazením a výsledná látka byla poté odpěřena do sucha. Byl získán bílý prášek, který byl rozpuštěn v asi 150 ml vody a poté byl roztok přefiltrován a filtrát byl mrazově vysušen, čímž bylo získáno 2,4 g bílé pevné látky.

Výtěžnost = 87 %

MS (ES) : m/z 559 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,1 (m, 7H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (m, 6H), 3,2 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 4,0 (q, 2H), 5,12 (q, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,8 (dd, 2H), 6,95 (s, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,8 (bs, 2H), 9,1 (bs, 2H).

Metoda popsaná v příkladu 1 byla použita k přípravě následujících sloučenin:

Příklad 2:

Dihydrochlorid ethyl 3-[3-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)fenyl]-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}propanoatu (CRL42640)

Výchozí látka: sloučenina 13

Výtěžnost = 92 %

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,3 (t, 3H), 1,45 (m, 13H), 1,7 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 3,0 (m, 6H), 3,4 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,8 (s, 2H), 5,42 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (t, 1H).

Příklad 3:

Dihydrochlorid ethyl 3-[3-(3-methoxyfenyl)]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanoatu
(CRL42661)

Výchozí látka: sloučenina 14

Výtěžnost = 93 %

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,3 (t, 3H), 1,5 (m, 17H), 2,0 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 3,0 (m, 6H), 3,4 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 5,42 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (bs, 2H), 7,32 (t, 1H).

Příklad 4:

Dihydrochlorid ethyl (2S)-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanoat
(CRL42968)

Výchozí látka: sloučenina 41

Výtěžnost = 100 %

[α]_D -16,5 (C=0,97, H₂O)

MS (ES): m/z 644 (m + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,85 (t, 3H), 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (m, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,0 ~ 8,2 (m, 5H), 8,4 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,85 (bd, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 5:

Dihydrochlorid kyseliny 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-{[2-(4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42630)

K roztoku of terc.butyl 4-{3-[[1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-ethoxy-3-oxopropyl]amino]-2-oxoethyl}amino]karbonyl}-5-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]pentyl}tetrahydro-

110401

1(2H)-pyridinkarboxylatu (sloučenina 9) (7,6 g, 10 mmol) v 80 ml tetrahydrofuranu a 20 ml vody byl přidán 1 g (23,8 mmol) monohydrátu hydroxidu sodného. Po 4 hodinách při pokojové teplotě bylo organické rozpouštědlo odpařeno. Byla přidána voda a směs byla okyselena na pH 2 a poté extrahována vodou a vysušena síranem sodným. Filtrát byl odpařen, čímž bylo získáno 3,3 g kyseliny.

Tato takto získaná kyselina byla rozpuštěna v 10 ml ethylacetátu a bylo přidáno 50 ml 3 N ethylacetátového roztoku kyseliny chlorovodíkové. V míchání se pokračovalo 30 minut při pokojové teplotě. Směs byla oddělena stáním. Po přidavku vody (asi 200 ml) následované mrazovým sušením bylo získáno 4,7 g bílé pevné látky.

Výtěžnost = 78 %

MS(ES): m/z 531 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,5 (m, 12H), 1,95 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,75 (bs, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,3 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,29 (bs, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,85 (m, 3H).

Způsob popsany v příkladu 5 byl použit k přípravě následujících sloučenin:

Příklad 6:

Dihydrochlorid kyseliny 3-(4-isopropylfenyl)-3-[[2-((4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]propanové (CRL42548)

Výchozí látka: sloučenina 10

Výtěžnost = 98 %

MS-Cl: m/z 529 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,5 (m, 16H), 1,65 (m, 4H), 1,95 (m, 5H), 2,35 (m, 1H), 3,0 (m, 6H), 3,4 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 5,4 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

Příklad 7 :

Dihydrochlorid kyseliny 3-(4-methoxyfenyl)-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-

piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové

(CRL42549)

Výchozí látka: sloučenina 11

Výtěžnost = 98 %

MS-Cl: m/z 517 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,5 (m, 14H), 1,95 (m, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,9 (dq, 2H), 3,0 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 5,35 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,35 (d, 2H).

Příklad 8:

Dihydrochlorid kyseliny 3-(3,4-Dimethoxyfenyl)-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-

piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové

(CRL42590)

Výchozí látka: sloučenina 12

Výtěžnost = 80 %

MS-Cl: m/z: 547 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,15 ~ 1,65 (m, 14H), 1,8 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,85 (m, 6H), 3,3 (bs, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 5,25 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,95 (d, 1H).

Příklad 9:

Dihydrochlorid kyseliny 3-[(3-karboxymethoxy)fenyl]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-

piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové

(CRL42639)

Výchozí látka: sloučenina 13

Výtěžnost = 79 %

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,2 ~ 1,65 (m, 14H), 1,85 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,7 ~ 3,0 (m, 6H), 3,3 (bs, 4H), 3,78

(d, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,3 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,25 (t, 1H).

Příklad 10:

Dihydrochlorid kyseliny 3-(3-methoxyfenyl)-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42660)

Výchozí látka: sloučenina 14

Výtěžnost = 81 %

MS (ES) : m/z 517 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,4 (m, 8H), 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,95 (bs, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (dd, 2H), 3,0 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 5,4 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,3 (t, 1H).

Příklad 11:

Dihydrochlorid kyseliny 3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42718)

Výchozí látka: sloučenina 15

Výtěžnost = 84 %

MS (ES): m/z 545 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,7 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 5,05 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,78 (d, 2H).

Příklad 12:

Trihydrochlorid kyseliny 3-(3-pyridyl)-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42722)

Výchozí látka: sloučenina 16

Výtěžnost = 95 %

MS (ES): m/z 488 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,9 (bd, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,7 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 8,1 (bs, 1H), 8,25 (bs, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,85 (bs, 1H), 8,95 (m, 4H), 9,2 (bs, 2H).

Příklad 13:

Dihydrochlorid kyseliny 3-{{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43040)

Výchozí látka: sloučenina 17

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 411 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (t, 2H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (q, 2H), 3,65 (d, 2H), 7,9 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 14:

Dihydrochlorid kyseliny 3-{{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}butanové
(CRL43041)

Výchozí látka: sloučenina 18

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 425 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (d, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 2,45 (q, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,6 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 15:

Dihydrochlorid kyseliny 5-fenyl-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}pentanové
(CRL43042)

Výchozí látka: sloučenina 19

Výtěžnost = 100%

MS (ES): m/z 515 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 6H), 2, 2 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,7 (bq, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,25 (t, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,2 (t, 1H), 8,8 (bs, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 16:

Dihydrochlorid kyseliny (3S)-4-(1-adamantylamino)-4-oxo-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}butanové
(CRL42592)

Výchozí látka: sloučenina 20

Výtěžnost = 94 %

MS (ES): m/z 588 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,25 (m, 10H), 1,5 (m, 4H), 1,6 (s, 6H), 1,82 (bd, 4H), 1,9 (bs, 9H), 2,2 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,86 (bt, 4H), 3,25 (bd, 4H), 3,7 (d, 2H), 4,5 (t, 1H).

Příklad 17:

Dihydrochlorid kyseliny (3S)-4-{{2-(1H-indol-4-yl)ethyl}amino}-4-oxo-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}butanové
(CRL42678)

Výchozí látka: sloučenina 21

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 597 (M + H)⁺

$^1\text{H-NMR}$. (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 2,2 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,75 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,75 (bs, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (bs, 2H), 8,9 (bs, 2H), 9,2 (bs, 2H), 10,9 (bs, 1H).

Příklad 18:

Dihydrochlorid kyseliny (3S)-4-[(4-methoxyfenyl)ethylamino]-4-oxo-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}butanové (CRL42694)

Výchozí látka: sloučenina 22

Výtěžnost = 97 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,8 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,75 (bd, 4H), 3,15 (bd, 6H), 3,7 (s, 5H), 4,55 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 8,1 (d, 1H); 8,15 (m, 2H), 8,95 (bd, 2H), 9,2 (bd, 2H).

Příklad 19:

Dihydrochlorid kyseliny (3S)-4-(3-fenylpropylamino)-4-oxo-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}butanové (CRL42719)

Výchozí látka: sloučenina 23

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 572 ($M + H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,75 (bd, 4H), 3,05 (m, 2H), 3,2 (bd, 4H), 3,7 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,2 (m, 5H), 8,15 (m, 3H), 8,9 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H).

Příklad 20 :

Dihydrochlorid kyseliny (3S)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-4-oxo-3-[[2-((4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]butanové
(CRL42720)

Výchozí látka: sloučenina 24

Výtěžnost = 90 %

MS (ES): m/z 588 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,55 (bs, 2H), 2,75 (bd, 4H), 3,15 (d, 4H), 3,7 (d, 2H), 4,15 (d, 2H), 4,6 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,7 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,55 (t, 1H), 8,9 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H).

Příklad 21:

Dihydrochlorid kyseliny (3S)-4-[(3-methoxyfenyl)amino]-4-oxo-3-[[2-((4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]butanové
(CRL42721)

Výchozí látka: sloučenina 25

Výtěžnost = 100 %

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (m, 4H), 2,7 (m, 6H), 3,15 (m, 6H), 3,7 (s, 5H), 4,55 (m, 1H), 6,75 (s, 3H), 7,15 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (bs, 2H), 8,9 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H).

Příklad 22:

Dihydrochlorid kyseliny (3S)-4-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-4-oxo-3-[[2-((4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]butanové
(CRL42726)

Výchozí látka: sloučenina 26

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 526 (M + H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,1 (m, 7H), 1,25 (m, 7H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,7 (bd, 4H), 3,1 (bd, 4H), 3,3 (q, 1H), 3,7 (bs, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 8,05 ~ 8,5 (m, 3H), 8,9 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H).

Příklad 23:

Dihydrochlorid kyseliny (3S)-4-[(1-isopropyl)-2-methylpropyl)amino]-4-oxo-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]butanové
(CRL42727)

Výchozí látka: sloučenina 27

Výtěžnost = 89 %

MS (ES): m/z 552 ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,8 (m, 9H), 1,15 (m, 11H), 1,25 (m, 4H), 1,85 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,75 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 3,7 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,95 (bs, 2H), 9,2 (bs, 2H).

Příklad 24:

Dihydrochlorid kyseliny (2S)-2-[(benzyloxy)karboyl]amino]-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]propanové
(CRL42717)

Výchozí látka: sloučenina 29

Výtěžnost = 97 %

$[\alpha]_D -8$ ($C = 2,2$, H_2O)

MS (ES) : m/z 560 ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,8 (bd, 4H), 3,2 (bd, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,1 (q, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,9 (bs, 2H), 9,2 (bs, 2H).

Příklad 25:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(1,3-benzodioxol-5-ylkarbonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42731)

Výchozí látka: sloučenina 40

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 574 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75, (m, 4H), 2,2 (m, 1H), 2,75 (m, 4H), 3,2 (bd, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,65 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 6,1 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,25 (bd, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,95 (bs, 2H), 9,2 (bs, 2H).

Příklad 26:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(fenylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42724)

Výchozí látka: sloučenina 39

Výtěžnost = 95 %

MS-Cl: m/z 566 (M)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 2,2 (m, 1H), 2,75 (m, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,05 (bd, 2H), 8,25 (d, 1H), 9,0 (bd, 2H), 9,25 (bd, 2H).

Příklad 27:

Dihydrochlorid kyseliny(2S)-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42796)

Výchozí látka: sloučenina 41

Výtěžnost = 91 %

$[\alpha]_D -10,1$ ($C = 0,86$, H_2O)

MS(ES) : m/z 616 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bd, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,95 (q, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (m, 3H), 8,15 (dd, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,7 (bs, 2H), 8,95 (bd, 2H).

Příklad 28:

Dihydrochlorid kyseliny 2-{[(4-propylfenyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42811)

Výchozí látka: sloučenina 42

Výtěžnost = 94 %

MS (ES): m/z 608 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,85 (t, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,35 (m, 4H), 1,6 (q, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,0 (t, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,8 (bd, 2H), 9,05 (bd, 2H).

Příklad 29:

Dihydrochlorid kyseliny(3S)-4-oxo-4-(4-benzylpiperidino)-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}butanové
(CRL42591)

Výchozí látka: sloučenina 28

Výtěžnost = 89 %

MS(ES): m/z 612 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,3 ~ 1,6 (m, 12H), 1,9 (m, 6H),

2,26 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,92 (m, 6H), 3,45 (m, 6H),
3,85 (bd, 2H), 4 (bt, 1H), 4,4 (bd, 1H), 5,2 (bs, 1H), 7,15
(m, 3H), 7,25 (t, 2H).

Příklad 30:

Dihydrochlorid kyseliny 2-([1,1-bifenyl]-4-
ylsulfonyl)amino]-3-([2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino)propanové
(CRL42913)

Výchozí látka: sloučenina 43

Výtěžnost = 96 %

MS(ES): m/z 642 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,30 (m, 6H),
1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H),
3,20 (bd, 5H), 3,40 (m, 1H), 3,60 (dq, 2H), 3,9 (m, 1H),
7,45 (t, 1H), 7,5 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (s, 4H), 8,05
(bs, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 31:

Dihydrochlorid kyseliny 2-([1-naftylsulfonyl)amino]-3-([2-
([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino)propanové
(CRL42914)

Výchozí látka: sloučenina 44

Výtěžnost = 96 %

MS (ES): m/z 616 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 6H),
1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15
(bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,65
(m, 3H), 7,95 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (d,
1H), 8,5 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,75 (bs, 2H), 9,0 (bd,
2H).

Příklad 32:

Dihydrochlorid kyseliny 2-({[4-(methysulfonyl)fenyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42969)

Výchozí látka: sloučenina 45

Výtěžnost = 91 %

MS(ES): m/z 644 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,7 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,9 (m, 1H), 7,95 ~ 8,1 (m, 6H), 8,55 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

Příklad 33:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2-thienylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42985)

Výchozí látka: sloučenina 46

Výtěžnost = 97 %

MS (ES): m/z 572 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,7 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 34:

Dihydrochlorid kyseliny 2-([(4-chlorofenyl)sulfonyl]amino)-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42986)

Výchozí látka: sloučenina 47

Výtěžnost = 92 %

MS (ES): m/z 600 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,7 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 35:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[[(4-fluorfenyl)sulfonyl]amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42999)

Výchozí látka: sloučenina 48

Výtěžnost = 97 %

MS (ES): m/z 584 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,85 (dd, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 36:

Dihydrochlorid kyseliny(2S)-2-[[[(6-methoxy-2-naftyl)sulfonyl]amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
kyseliny dihydrochlorid (CRL43000)

Výchozí látka: sloučenina 49

Výtěžnost = 90 %

[α]_D -10 (C = 1, H₂O)

MS (ES): m/z 646 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,9 (s,

3H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 37:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(mesitylsulfonyl)amino]-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}propanové
(CRL43031)

Výchozí látka: sloučenina 50

Výtěžnost = 98 %

MS(ES) : m/z 608 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,0 (s, 2H), 8,0 (m, 3H), 8,85 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 38:

Dihydrochlorid kyseliny (2S)-2-[(Butylsulfonyl)amino]-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}propanové
(CRL43032)

Výchozí látka: sloučenina 51

Výtěžnost = 90 %

[α]_D -10,5 (C = 1, H₂O)

MS(ES) : m/z 546 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,9 (t, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,25 ~ 1,5 (m, 12H), 1,6 ~ 1,75 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,0 (m, 2H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (dq, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 39:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino]-3-{{[2-{{4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43033)

Výchozí látka: sloučenina 52

Výtěžnost = 87 %

MS(ES) : m/z 580 (M + H) ⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,0 (t, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 40:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[[(3-methylfenyl)sulfonyl]amino]-3-{{[2-{{4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43043)

Výchozí látka: sloučenina 53

Výtěžnost = 99 %

MS(ES): m/z 580 (M + H) ⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,7 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (dq, 2H), 3,8 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 41:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(benzylsulfonyl)amino]-3-{{[2-{{4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43055)

Výchozí látka: sloučenina 54

Výtěžnost = 99%

MS (ES): m/z 580 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,6 (d, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 42:

Dihydrochlorid kyseliny 2-({[(E)-2-fenylethenyl]sulfonyl}amino)-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43057)

Výchozí látka: sloučenina 55

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 592 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 43:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2-fenethylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43056)

Výchozí látka: sloučenina 56

Výtěžnost = 96 %

MS(ES): m/z 594 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 44:

Dihydrochlorid kyseliny 2-({[3-(trifluoromethyl)fenyl]sulfonyl}amino)-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}propanové
(CRL43058)

Výchozí látka: sloučenina 57

Výtěžnost = 93 %

MS(ES): m/z 634 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,05 (m, 4H), 8,6 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 45:

Dihydrochlorid kyseliny 2-{{[(3-nitrofenyl)sulfonyl]amino}-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}propanové
(CRL43059)

Výchozí látka: sloučenina 58

Výtěžnost = 90 %

MS (ES) : m/z 611 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,9 (m, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,2 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 46:

Dihydrochlorid kyseliny 2-{{[(4-methoxyfenyl)sulfonyl]amino}-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}propanové

(CRL43060)

Výchozí látka: sloučenina 59

Výtěžnost = 95 %

MS (ES): m/z 596 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H),
1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H),
3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,85
(s, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,05 (m, 3H), 8,85 (bq,
2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 47:

Trihydrochlorid kyseliny 2-[(8-chinolinylsulfonyl)amino]-3-
{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino}propanové

(CRL43061)

Výchozí látka: sloučenina 60

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 617 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H),
1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H),
3,2 (bd, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,55 (dq, 2H), 4,25 (m, 1H),
7,75 (m, 3H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,6
(d, 1H), 8,9 (bd, 2H), 9,1 (m, 1H), 9, (bd, 2H).

Příklad 48:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[{(3,5-dimethyl-4-
isoxazolyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino}propanové

(CRL43068)

Výchozí látka: sloučenina 61

Výtěžnost = 85%

MS (ES): m/z 585 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H),
1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (s, 3H),

2,6 (s, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 8,1 (t, 2H), 8,6 (d, 1H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 49:

Trihydrochlorid kyseliny 2-({[5-(dimethylamino)-1-naftyl)sulfonyl]amino)-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43069)

Výchozí látka: sloučenina 62

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 659 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bs, 11H), 3,35 (m, 2H), 3,5 (q, 1H), 3,9 (q, 1H), 7,75 (q, 2H), 7,9 (bs, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,7 (dd, 2H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 50:

Dihydrochlorid kyseliny 2-({[2-(acetylamino)-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl]sulfonyl]amino)-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43070)

Výchozí látka: sloučenina 63

Výtěžnost = 100%

MS (ES): m/z 644 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,8 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,9 (m, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 51:

Dihydrochlorid kyseliny 2-({[(3-chlorpropyl)sulfonyl]amino}-

3-{{2-{{4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}propanové
(CRL43078)

Výchozí látka: sloučenina 64

Výtěžnost = 100 %

MS (ES) : m/z 566 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H),
1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 3H), 2,75 (bq, 4H),
3,15 (m, 7H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,75 (t, 2H),
3,95 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,8 (bq, 2H), 9,1
(bd, 2H).

Příklad 52:

Dihydrochlorid kyseliny 2-{{[(4-methoxy-1-naftyl)sulfonyl]amino}-3-{{2-{{4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}propanové
(CRL43079)

Výchozí látka: sloučenina 65

Výtěžnost = 95 %

MS (ES) : m/z 646 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H),
1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H),
3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (dq, 2H), 3,8 (m, 1H),
4,05 (s, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,9
(t, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (d, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,35 (d,
1H), 8,6 (d, 1H), 8,85 (bs, 2H), 9,1 (bs, 2H).

Příklad 53:

Dihydrochlorid kyseliny 2-{{[(6,7-dimethoxy-2-naftyl)sulfonyl]amino}-3-{{2-{{4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl}amino}propanové
(CRL43080)

Výchozí látka: sloučenina 66

Výtěžnost = 86 %

MS (ES) : m/z 676 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,05 (bs, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 54:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]amino]-3-[[2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43120)

Výchozí látka: sloučenina 67

Výtěžnost = 94%

MS (ES): m/z 601 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,9 (q, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 55:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[[(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]amino]-3-[[2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43121)

Výchozí látka: sloučenina 68

Výtěžnost = 98 %

MS (ES) : m/z 584 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,3 (s, 6H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,75 (m, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (bt, 1H), 8,1 (bt, 1H), 8,8 (bq,

2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 56:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(3-pyridylsulfonyl)amino] 3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43122)

Výchozí látka: sloučenina 69

Výtěžnost = 69 %

MS (ES) : m/z 567 (M + H) ⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bd, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,45 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,95 (q, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,15 (bd, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,9 (bd, 1H), 8,95 (bd, 2H), 9,0 (s, 1H), 9,2 (bd, 2H).

Příklad 57:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)amino]-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43123)

Výchozí látka: sloučenina 70

Výtěžnost = 91 %

MS (ES): m/z 610 (M + H) ⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,75 (m, 1H), 6,1 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,75 (bd, 2H), 9,05 (bd, 2H).

Příklad 58:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)amino]-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]propanové

(CRL43124)

Výchozí látka: sloučenina 71

Výtěžnost = 91 %

MS (ES) : m/z 624 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,75 (q, 1H), 4,3 (dd, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 59:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(1-benzothiofen-2-ylsulfonyl)amino]-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]propanové

(CRL43125)

Výchozí látka: sloučenina 72

Výtěžnost = 99 %

MS(ES) : m/z 622 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (dq, 2H), 3,9 (q, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

Příklad 60:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2,5-dimethyl-3-furyl)sulfonyl]amino)-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]propanové

(CRL43131)

Výchozí látka: sloučenina 73

Výtěžnost = 99 %

MS (ES): m/z 584 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,25 (s, 3H),

2,4 (s, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,8 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

Příklad 61:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[[4-(cyklohexylfenyl)sulfonyl]amino)-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové (CRL43132)

Výchozí látka: sloučenina 74

Výtěžnost = 94 %

MS (ES): m/z 648 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,0 ~ 1,5 (m, 20H), 1,75 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,6 (bt, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,98 (t, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

Příklad 62:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[[4-fluor-1-naftyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové (CRL43133)

Výchozí látka: sloučenina 75

Výtěžnost = 90 %

MS (ES): m/z 634 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

Příklad 63:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[[4-chlor-1-

naftyl)sulfonyl]amino}-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43134)

Výchozí látka: sloučenina 76

Výtěžnost = 91 %

MS (ES): m/z 650 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,85 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 8,1 (t, 1H), 8,75 (m, 4H), 9,0 (bd, 2H).

Příklad 64:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylsulfonyl)amino]-3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43142)

Výchozí látka: sloučenina 77

Výtěžnost = 94 %

MS (ES): m/z 608 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (m, 7H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,75 (q, 1H), 4,65 (t, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 65:

Dihydrochlorid kyseliny 2-({[4-(2-thienyl)fenyl]sulfonyl}amino) 3-{{2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43143)

Výchozí látka: sloučenina 78

Výtěžnost = 66 %

MS (ES): m/z 648 (M + H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,35 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,1 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 7,2 (bs, 1H), 7,65 (bs, 2H), 7,75 (dd, 4H), 8,05 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 66:

Dihydrochlorid kyseliny 2-([2-(2-thienyl)fenyl]sulfonyl)amino) 3-([2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl]amino)acetyl]amino)propanové (CRL43144)

Výchozí látka: sloučenina 79

Výtěžnost = 97 %

MS(ES): m/z 648 ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,65 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 67:

Dihydrochlorid kyseliny 2-([4-(2-furyl)fenyl]sulfonyl)amino)-3-([2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl]amino)acetyl]amino)propanové (CRL43146)

Výchozí látka: sloučenina 80

Výtěžnost = 84 %

MS(ES): m/z 632 ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,85 (m, 3H), 8,1 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

110401

Příklad 68:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(1-benzofuran-2-ylsulfonyl)amino]-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43147)

Výchozí látka: sloučenina 81

Výtěžnost = 94%

MS (ES): m/z 606 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,2 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,5 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,05 (bs, 2H), 8,8 (bd, 3H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 69:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[2-naftylmethyl)sulfonyl]amino]-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43158)

Výchozí látka: sloučenina 82

Výtěžnost = 88 %

MS (ES): m/z 630 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,2 (m, 7H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,1 (bd, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 4,05 (q, 1H), 4,5 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,95 (m, 4H), 8,05 (t, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,6 (bq, 2H), 8,85 (bd, 2H).

Příklad 70:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylsulfonyl)amino]-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43159)

110401

* Výchozí látka: sloučenina 83

Výtěžnost = 94 %

MS (ES) : m/z 606 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,05 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 2,9 (t, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,0 (m, 4H), 8,75 (bq, 2H), 9,0 (bd, 2H).

Příklad 71:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[[(5-fenyl-2-thienyl)sulfonyl]amino]-3-[[2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43160)

Výchozí látka: sloučenina 84

Výtěžnost = 97 %

MS (ES): m/z 648 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,95 (q, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,05 (bs, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 72:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenylsulfonyl)amino]3-[[2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43161)

Výchozí látka: sloučenina 85

Výtěžnost = 97 %

MS (ES) : m/z 620 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bs, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bs, 8H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,2

110401

(d, 1H), 7,45 (d, 2H), 8,0 (m, 3H), 8,75 (bq, 2H), 9,0 (bd, 2H).

Příklad 73:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[[*(E)*-1-pentenylsulfonyl]amino]-3-[[2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43176)

Výchozí látka: sloučenina 86

Výtěžnost = 93 %

MS (ES): m/z 558 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,9 (t, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 6H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (q, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 ~ 3,75 (m, 4H), 6,3 (d, 1H), 6,5 (dt, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,75 (bq, 2H), 9,0 (bd, 2H).

Příklad 74:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(cyklohexylsulfonyl)amino]-3-[[2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl]amino]propanové
(CRL43190)

Výchozí látka: sloučenina 30

Výtěžnost = 93 %

MS(ES): m/z 572 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 ~ 1,40 (m, 15H), 1,45 (m, 4H), 1,60 (bd, 1H), 1,75 (m, 6H), 2,0 ~ 2,25 (m, 3H), 2,75 (bq, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,85 (bd, 2H), 9,1 (bd, 2H).

Příklad 75:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(isopropylsulfonyl)amino]-3-[[2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-

piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43191)

Výchozí látka: sloučenina 31

Výtěžnost = 97 %

MS (ES): m/z 532 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 ~ 1,35 (m, 16H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (bd, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

Příklad 76:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(1,3-benzothiazol-2-ylsulfonyl)amino]-3-[[2-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43194)

Výchozí látka: sloučenina 32

Výtěžnost = 98 %

MS(ES): m/z 623 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (m, 4H), 1,30 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bd, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 4,20 (q, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,05 (bd, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,90 (bd, 2H), 9,20 (bd, 2H), 9,25 (d, 1H).

Příklad 77:

Dihydrochlorid kyseliny (2S)-2-

{[(benzyloxy)karbonyl]amino}-3-[[3-([4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino}propanové
(CRL43022)

Výchozí látka: sloučenina 33

Výtěžnost = 88 %

MS (ES): m/z 574 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (m, 4H), 1,25 (m, 6H),

1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,25 (t, 2H),
2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 6H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (m, 1H),
4,1 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,35 (s, 5H), 7,55 (d, 1H), 7,95
(t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,95 (bq, 2H), 9,15 (bs, 2H).

Příklad 78:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-[[3-
({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino}propanové
(CRL43021)

Výchozí látka: sloučenina 87

Výtěžnost = 84 %

MS (ES): m/z 630 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H),
1,40 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,05 (m, 3H), 2,75 (bq, 4H),
3,15 (m, 7H), 3,3 (m, 1H), 3,95 (q, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8
(d, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,1 (m, 3H), 8,3 (d,
1H), 8,4 (s, 1H), 9,0 (bd, 2H), 9,25 (bd, 2H).

Příklad 79:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(fenylsulfonyl)amino]-3-[[3-({4-
(4-piperidyl)-2-[2-(4-
piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino}propanové
(CRL43145)

Výchozí látka: sloučenina 88

Výtěžnost = 86 %

MS (ES): m/z 580 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H),
1,40 (m, 4H), 1,70 (bd, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,1 (q, 2H),
2,75 (bq, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,85 (q, 1H),
7,55 (m, 3H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,25
(d, 1H), 8,9 (bd, 2H), 9,10 (bd, 2H).

Příklad 80:

110401

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-[[3-
({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)butanoyl]amino}propanové
(CRL43195)

Výchozí látka: sloučenina 34

Výtěžnost = 100 %

MS (ES): m/z 644 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,9 (d, 3H), 1,05 (m, 4H),
1,25 (m, 6H), 1,40 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 1,95 (m, 1H),
2,00 (m, 1H), 2,15 (dd, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,05 (m, 1H),
3,20 (bd, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 7,70 (m, 3H),
7,8 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,10 (dd, 2H), 8,30 (d, 1H),
8,35 (s, 1H), 8,75 (bt, 2H), 9,0 (bd, 2H).

Příklad 81:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-[[3-
fenyl-3-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)butanoyl]amino}propanové
(CRL43196)

Výchozí látka: sloučenina 35

Výtěžnost = 87 %

MS(ES): m/z 706 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,00 (m, 4H), 1,25 (m, 6H),
1,40 (m, 4H), 1,65 (dd, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,40 (m, 1H),
2,75 (bd, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,10 (bs, 4H), 3,25 (m, 1H),
3,75 (m, 1H), 3,98 (q, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,65 (m, 2H),
7,80 (m, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,10 (m, 3H), 8,30 (t, 1H),
8,45 (d, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,75 (bt, 2H), 9,05 (bt, 2H).

Příklad 82:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-
[[((3R)-1-{4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
piperidyl)ethyl]butanoyl}hexahydro-3-
pyridyl)karbonyl]amino}propanové (CRL43197)

Výchozí látka: sloučenina 36

Výtěžnost = 93 %

MS (ES): m/z 670 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 (m, 4H), 1,25 ~ 1,60 (m, 14H), 1,73 (bt, 4H), 2,00 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,75 (m, 6H), 3,10 (m, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,10 (m, 3H), 8,40 (m, 2H), 8,85 ~ 9,25 (m, 4H).

Příklad 83:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-[[2-fenyl-2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)ethanoyl]amino]propanové
(CRL43210)

Výchozí látka: sloučenina 91

Výtěžnost = 94 %

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,95 (m, 1H), 1,0 ~ 1,5 (m, 13H), 1,60 (bd, 2H), 1,70 (bd, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,70 (m, 4H), 3,15 (m, 5H), 3,25 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 5,50 (t, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,30 (q, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,50 (t, 2H), 8,75 (bs, 2H), 9,00 (bs, 2H).

Příklad 84:

Dihydrochlorid kyseliny 2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-[[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino]propanové
(CRL43214)

Výchozí látka: sloučenina 92

Výtěžnost = 89 %

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,00 (d, 3H), 1,08 (m, 4H), 1,27 (m, 6H), 1,42 (m, 4H), 1,70 (bd, 4H), 2,12 (m, 1H), 2,73 (bd, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,20 (bs, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,89 (q, 1H), 4,18 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,82 (d, 1H),

7,95 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,15 (q, 2H), 8,35 (d, 1H),
8,40 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 9,10 (bs, 2H).

Příklad 85:

Dihydrochlorid kyseliny 2-({[(7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2.2.1]hept-1-yl)methyl]sulfonyl}amino)-3-{{2-({[4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL43215)

Výchozí látka: sloučenina 89

Výtěžnost = 90 %

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,80 (s, 3H), 1,05 (s, 3H),
1,15 (m, 4H), 1,30 (m, 6H), 1,45 (m, 6H), 1,75 (bd, 4H),
1,90 (m, 2H), 2,05 (t, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 2H),
2,75 (bq, 4H), 3,05 (d, 1H), 3,20 (bd, 4H), 3,30 (m, 1H),
3,35 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,70 (dq, 2H), 4,00 (m, 1H),
7,65 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,85 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H).

Příklad 86:

Dihydrochlorid kyseliny (2R)-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-{{2-({[4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanové
(CRL42956)

Kyselina (2R)-3-({2-[(4-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]-2-{2-[1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperidyl]ethyl}butanoyl)amino]acetyl}amino)-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]propanová (sloučenina 90) (8 g, 9,8 mmol) byla rozpuštěna v 30 ml ethylacetátu a poté bylo přidáno při pokojové teplotě 150 ml 3N ethylacetátu - kyselina chlorovodíkové. V míchání bylo pokračováno 40 minut a poté byl přidán ethylacetát. Vysušením za vakua byl získán bílý prášek. Po přidavku 500 ml vody bylo získáno lyofilizací 5,92 g bílé pevné látky.

Výtěžnost = 98 %

$[\alpha]_D + 9,5$ ($C = 0,15$, H_2O)

MS (ES): m/z 616 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bd, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,95 (q, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (m, 3H), 8,15 (dd, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,7 (bs, 2H), 8,95 (bd, 2H).

Zkoumání inhibiční aktivity sloučenin vzorce I na agregaci krevních destiček bylo provedeno in vitro, to je přímým kontaktem roztoků o různých koncentracích sloučenin s krevními destičkami čerstvě separovanými ze vzorku krve odebraného za standardizovaných podmínek z laboratorních zvířat (morčata) a ze zdravých lidských jedinců, kteří nedostávali látky nebo léčiva, která by mohla ovlivnit krevní srážlivost. Aktivita proti agregaci krevních destiček (antiagregační aktivita) byla také zjišťována ex vivo/vitro, to je po podání nárokových látek morčatům k měření intenzity a trvání antiagregačního působení vyvolaného podílem testovaných produktů absorbovaným a obíhajícím v krvi.

1. Farmakologické studie in vitro

1.1. Testy na krevních destičkách morčat

Krev byla odebrána intrakardiální punkcí samcům Dunkin-Hartleyových morčat (o hmotnosti asi 330 g) v množství 4,5 ml na 0,5 ml citrátu trisodného (koncentrace vodného roztoku: 1,55 %), aby se kompletně zabránilo srážení. Plazma bohatá na krevní destičky (platelet-rich plasma - PRP) byla získána odstředěním zkumavek s kompletní krví po dobu 15 minut při 150 g.

Vzorky PRP byly shromážděny jako „pool“ („rezerva“). Krevní destičky obsažené v „poolu“ byly spočteny za použití hematologického automatického zařízení Coulter ZM: pokud to bylo nutné, bylo provedeno ředění, aby bylo dosaženo koncentrace krevních destiček v plazmě mezi 200 000 a 400 000 destiček/mm³. Obdobně sloužily jiné vzorky z „poolu“ k přípravě plazmy chudé na krevní destičky (platelet-poor plasma - PPP) pomocí odstředění při 1500 g po dobu 15 minut.

Kinetické studie agregace krevních destiček byly provedeny přidávkou roztoku kolagenu (1 µg/ml) k objemu PRP za použití agregometru Chrono-log Corporation (490-D1 nebo 560 VS), který používá optickou detekci výskytu trombu.

Stanovení 50% inhibiční koncentrace (IC₅₀) bylo provedeno přidávkou daného objemu rozpouštědla k vzorkům z „poolu“ PRP (referenční kontrolní vzorek) a zvýšením koncentrací sloučenin na: $1,5 \times 10^{-8}$ M, 7×10^{-8} M, $1,5 \times 10^{-7}$ M, 3×10^{-7} M, 7×10^{-7} M, $1,5 \times 10^{-6}$ M a 7×10^{-5} M. Měření inhibice agregace bylo provedeno po 3 minutách kontaktu při 37 °C s mícháním.

1.2. Studie prováděné na lidských krevních destičkách

Skupině deseti zdravých lidských jedinců stejného věku byly odebrány vzorky žilní krve punkcí žíly v loketní jamce a byly shromážděny ve skleněné zkumavce obsahující vodný 0,129 M roztok citrátu sodného (1 objem citrátového roztoku na 9 objemů krve). Každá zkumavka pak byla odstřeďována nejprve při 20 °C a 100 g po dobu 15 minut za účelem získání plazmy bohaté na krevní destičky (platelet-rich plasma - PRP); po odstranění této PRP byla zkumavka opět odstředěna při 2000 g po dobu 15 minut, tentokrát za účelem získání plazmy chudé na krevní destičky (platelet-poor plasma - PPP).

U každého identifikovaného vzorku PRP byly spočteny krevní destičky za použití čítače Coulter ZM. Každý vzorek byl potom použit ke zjištění změn inhibice agregace krevních destiček spuštěné přidavkem roztoku Chromo-par Reagent collagen glucose od Coultronics (použitého v koncentraci 5 $\mu\text{g/ml}$) jako funkce přidavku zvyšujících se koncentrací každé sloučeniny v rozmezí pokrývajícím interval $10^{-8} \text{ M} \rightarrow 10^{-5} \text{ M}$ (příklady koncentrací: $x 10^{-8} \text{ M}$, $5 \times 10^{-7} \text{ M}$, $3 \times 10^{-7} \text{ M}$, 10^{-7} M , $8 \times 10^{-6} \text{ M}$, $6 \times 10^{-6} \text{ M}$, $4 \times 10^{-6} \text{ M}$, $2 \times 10^{-6} \text{ M}$, 10^{-6} M , $5 \times 10^{-5} \text{ M}$, 10^{-5} M). Před tím byl u každé sloučeniny připraven vodný 10^{-3} M roztok. Kontrolní test ke kontrole možného účinku rozpouštědel (referenčních hodnot) na agregaci krevních destiček byl proveden u každé série měření a byl proveden po 3 minutách kontaktu při 37°C za míchání.

Z naměřené procentické inhibice agregace krevních destiček pro každou koncentraci každé sloučeniny byla vypočtena koncentrace 50% inhibice (IC_{50}).

2. Farmakologické studie ex vivo/vitro u morčat

Vyhodnocení antiagregační aktivity sloučenin na krevní destičky bylo provedeno u stejných morčat, jako jsou uvedena výše (plemeno Dunkin-Hartley). Podávání každého produktu v rozmezí dávek od 150 mg/kg až 10 mg/kg každého vehikula/5 ml/kg bylo provedeno zažívací cestou (gastric route - g.r.) 1, 2, 4, 6, 8 nebo 12 hodin před odběrem krve z fixovaného morčete. Rozdělení ošetřených zvířat bylo náhodné.

Krev byla odebrána a poté byla zpracována za stejných podmínek, jako jsou popsány výše u studií in vitro.

Výsledky inhibice agregace krevních destiček pro každou testovanou koncentrací umožňují vypočítat

koncentraci IC_{50} každého testovaného produktu a kinetiky inhibičního účinku a jeho trvání.

Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

Příklady	Sloučenina CRL	$IC_{50}(M)$ <i>in vitro</i>		g.r.- ^a inhibice u morčat ex vivo			
		Morče	Člověk	d = 150 mg/kg		d = 10 mg/kg	
				1h	2h	1h	2h
6	42548	1.4×10^{-5}	2.7×10^{-6}	-9	-4	-	-
7	42549	10^{-5}		-39	0	-	-
8	42590	3.5×10^{-5}	1.6×10^{-6}	-10	-31	-	-
29	42591	1.3×10^{-5}	10^{-5}	-35	-23		
16	42592	3.5×10^{-6}	8.5×10^{-7}	-54	-47	-5	-
5	42630	2.0×10^{-6}	2.8×10^{-7}	-63	-66	-15	-
9	42639	5.0×10^{-6}	-	-53	-5	-	-
10	42660	1.3×10^{-5}	9.2×10^{-7}	-14	-18	-	-
17	42678	7.4×10^{-6}	6.0×10^{-6}	-19	-	-	-
12	42722	9.8×10^{-7}	1.5×10^{-6}	-74	-68	-	-
26	42724	4.4×10^{-7}	5.3×10^{-7}	-77	-68	-41	-20
25	42731	2.9×10^{-5}	-	-33	-48	-	-
27	42796	1.9×10^{-8}	4.4×10^{-8}	-	-	-	-
28	42811	1.5×10^{-6}	1.1×10^{-6}	-73	-75	-18	-
30	42913	1.2×10^{-7}	1.4×10^{-7}	-	-72	-67	-
31	42914	4.4×10^{-8}	5.8×10^{-7}	-	-	-81	-81
32	42969	1.2×10^{-5}	-	-	-	-8	-8
33	42985	7.1×10^{-7}	4.9×10^{-7}	-	-	-14	-5
34	42986	5.0×10^{-7}	8.9×10^{-7}	-	-	-19	-8
35	42999	1.8×10^{-6}	1.3×10^{-6}	-	-	-5	0
36	43000	4.1×10^{-8}	7.2×10^{-8}	-	-	-63	-69
78	43021	4.6×10^{-8}	10^{-7}	-	-	-65	-73
37	43031	1.4×10^{-7}	1.3×10^{-7}	-	-	-9	-16
39	43033	2.5×10^{-7}	-	-	-	-32	-10

110401

15	43042	4.3×10^{-6}	1.5×10^{-7}	-84	-26	-	-
40	43043	4.0×10^{-7}	-	-	-	-32	-10
41	43055	8.6×10^{-6}	-	-	-	13	1
46	43056	1.2×10^{-6}	-	-	-	-15	-4
42	43057	4.2×10^{-7}	-	-	-	-14	-26
44	43058	5.1×10^{-7}	-	-	-	-22	-35
45	43059	5.0×10^{-7}	-	-	-	-36	-51
46	43060	3.8×10^{-7}	-	-	-	-18	-31
47	43061	1.9×10^{-6}	-	-	-	-4	-17
48	43068	4.2×10^{-7}	-	-	-	-61	-15
49	43069	4.9×10^{-8}	5.6×10^{-8}	-	-	-69	-68
50	43070	3.3×10^{-6}	-	-	-	-22	-39
51	43078	1.1×10^{-5}	-	-	-	4	-21
52	43079	3.5×10^{-8}	9.3×10^{-8}	-	-	-58	-30
53	43080	3.7×10^{-8}	7.3×10^{-8}	-	-	-73	-9
54	43120	1.3×10^{-6}	-	-	-	-40	-15
55	43121	3.5×10^{-6}	-	-	-	-21	-17
56	43122	2.3×10^{-7}	-	-	-	-61	-50
57	43123	8.3×10^{-7}	-	-	-	-38	-24
58	43124	5.9×10^{-7}	-	-	-	-36	-21
59	43125	6.6×10^{-8}	1.5×10^{-7}	-	-	-66	-34
60	43131	6.6×10^{-7}	-	-	-	-53	-32
61	43132	1.4×10^{-6}	-	-	-	-21	-9
62	43133	9.5×10^{-8}	-	-	-	-69	-33
63	43134	5.3×10^{-8}	10^{-6}	-	-	-69	-50
64	43142	3.7×10^{-7}	-	-	-	-65	-5
65	43143	2.0×10^{-7}	-	-	-	-65	-12
66	43144	3.5×10^{-7}	-	-	-	-18	0
68	43147	1.8×10^{-7}	-	-	-	-72	-71
69	43158	1.9×10^{-6}	-	-	-	-69	-3
70	43159	4.0×10^{-7}	-	-	-	-32	-34
71	43160	6.3×10^{-8}	1.9×10^{-7}	-	-	-72	-70
72	43161	3.4×10^{-7}	-	-	-	-60	-67

Předmětem tohoto vynálezu je tak také farmaceutická kompozice obsahující účinné množství sloučeniny vzorce (I) nebo její soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

Předmětem tohoto vynálezu jsou konkrétněji sloučeniny pro inhibici agregace krevních destiček, které obsahují účinné množství těchto sloučenin.

Předmětem tohoto vynálezu je také

- způsob inhibice vazby fibrinogenu na krevní destičky u savců, který zahrnuje podání účinného množství jedné z těchto sloučenin tomuto savci,

- způsob ošetření trombu u pacienta, který zahrnuje podání účinného množství jedné z těchto sloučenin tomuto pacientovi,

- způsob prevence trombotického rizika u pacienta, který zahrnuje podání účinného množství jedné z těchto sloučenin tomuto pacientovi.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být použity zvláště v těchto oblastech:

- i) Akutní prevence arteriálního trombotického rizika v průběhu srdečního chirurgického zákroku (koronární bypass) nebo intervenční kardiologie (transluminální perkutánní angioplastika, endartektomie, zavádění stentu).

- v těchto situacích jsou sloučeniny přidávány při preventivním ošetření arteriálního trombotického rizika; orální podávání kyseliny acetylsalicylové začíná před intervencí (150 až 500 mg/j orálně) a poté se pokračuje následovně; intravenózní infuze nefrakcionovaného heparinu začínající během intervence a poté pokračující 48 až 96 hodin. Podávání sloučeniny vzorce I může pak být prováděno buď orálně (0,5 až 1,5 mg/kg) ve stejné době jako podávání aspirinu, nebo intravenózní infuzí (0,25 až 1 mg/kg/24 hodin) v kombinaci nebo bez kombinace s bolusem. Po 48

hodinách, pokud je ošetření prováděno intravenózně, bude zaměněno za orální podávání (0,25 až 10 mg/kg ve dvou dávkách s intervalem 12 hodin) za účelem usnadnění péče při hospitalizaci a poté ambulantního ošetření.

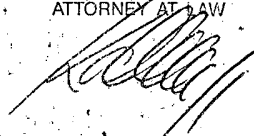
ii) Sekundární profylaxe arteriálního trombotického rizika u pacientů náchylných k projevům nestabilní anginy nebo infarktu myokardu: v těchto situacích vysoká biodostupnost nárokovaných sloučenin, tj. schopnost rychlého dosažení koncentrací v oběhu, které jsou účinné díky schopnosti inhibovat vazbu fibrinogenu na destičky, umožňuje použití nárokovaných sloučenin orálně během doby, ve které pacienti vykazují toto riziko arteriální trombózy. V těchto situacích mohou být tyto sloučeniny podávány výhodně v rozmezí 1 až 3 orální dávky za den, díky jejich vysoké biodostupnosti a jejich dlouhé době působení mohou být dávky zvoleny v rozmezí 0,5 až 10 mg/kg.

Farmaceutické kompozice, které zahrnují jednu z aktivních základních složek popsané v této přihlášce vynálezu zahrnují aktivní látku buď ve formě báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli nebo alternativně ve formě prodrogy obsahující esterovou funkční skupinu, přičemž tato funkční skupina se odstraňuje in vivo po orálním podání. Tyto farmaceutické kompozice zahrnují nosiče a pomocné prostředky, které jsou známy odborníkovi v oboru. Posledně jmenovaná složka je vybrána z farmaceutických prostředků uváděných v Pharmacopoeia. Příklady, které mohou být uvedeny pro přípravu farmaceutických forem určených pro orální podávání jsou: škrob, stearat hořečnatý, mastek, želatina, agar, pektin, laktóza, polyethylenglykoly atd. Farmaceutické formy, které mohou být použity, budou vybrány z následujících možností. polykatelné i nepolykatelné tablety, gelové kapsle, pastilky, granule, prášky. Podle charakteristických znaků ošetřovaného patologického stavu a morfologie každého

11.04.01

pacienta, denní orální dávka bude mezi 0,02 a 50 mg/kg/den podávaná v 1 až 3 dávkách jednotně rozdělených k udržení účinné hladiny vazby na destičkové receptory GpIIb/IIIa. Prostřednictvím intravenózního způsobu podávání jsou farmaceutické formy určené pro akutní fázi ošetření sestaveny tak, aby umožnily individuální dávkování na bázi inhibice agregace krevních destiček, které je nejúčinnější z hlediska okamžitého vývoje operace. V tomto kontextu umožňují lyofilizát a předem připravený roztok pro infuzi individuálně modifikovat dávkování v rozmezí dávek 0,01 mg/kg/den až 20 mg/kg/den.

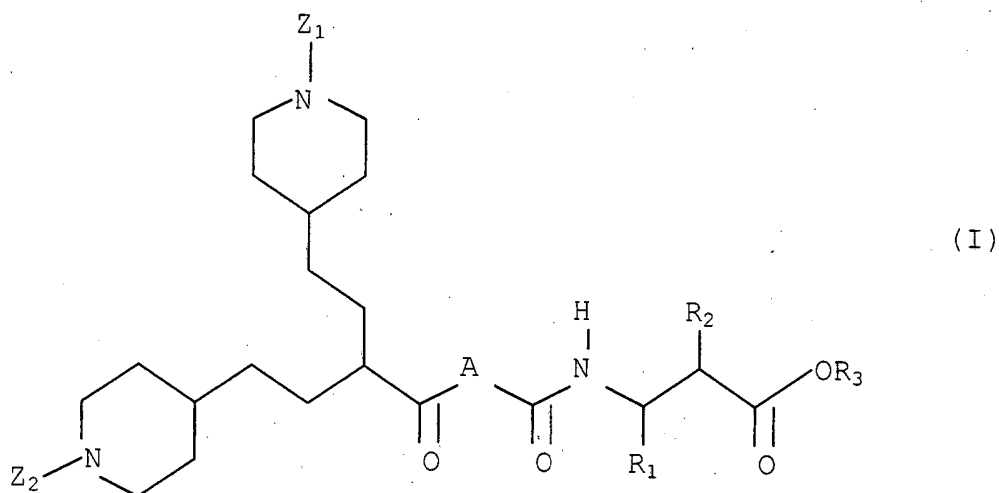
PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW



SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny vzorce:



ve kterých:

i) buď R_1 je vybrána z

- C_1 - C_4 alkylových, C_3 - C_{12} mono nebo bicyklických cykloalkylových, C_2 - C_4 alkenylových nebo C_2 - C_4 alkinylových skupin, přičemž tyto skupiny jsou případně substituované skupinami vybranými z halogenů a hydroxylové skupiny;

- mono-, bi- nebo tricyklických C_6 - C_{14} arylových skupin,

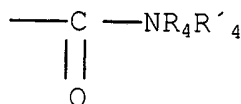
-heteroarylových skupin vybraných z pyridylové, thienylové, furylové, chinolylové, benzodioxanylové, benzodioxolylové, benzothienylové, benzofurylové a pyrazinylové skupiny;

-fenyl(C_1 - C_4)alkylových a naftyl(C_1 - C_4)alkylových skupin případně substituovaných na arylovém jádře,

-arylových a heteroarylových skupin, které jsou případně substituované jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle z halogenů, C_1 - C_4 alkyly, trifluormethylu, C_1 - C_4

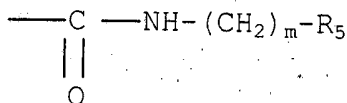
alkylthioskupiny, C₁-C₄ alkylsulfonylu, C₁-C₄ alkyloxyskupiny, nitroskupiny a skupin -COOR, -CH₂COOR nebo -O-CH₂-COOR, kde R je C₁-C₄ alkylová skupina,

-skupin vzorce



ve kterých R₄ a R'₄ jsou vybrány z C₁-C₈ alkylových a mono- nebo polycyklických C₃-C₁₂ cykloalkylových skupin, kde tyto skupiny jsou případně substituované skupinami vybranými z halogenů a hydroxylové skupiny, R'₄ také může být vodík, nebo alternativně R₄ a R'₄ spolu tvoří tetramethylenovou nebo pentamethylenovou skupinu, přičemž tyto poslední dvě skupiny jsou případně samy substituované, zvláště C₆-C₁₄ arylovým nebo (C₆-C₁₄)aryl(C₁-C₄)alkylovým zbytkem;

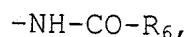
- skupin vzorce



ve kterých m = 1 až 4 a R₅ je vybrána z fenylové, methoxyfenylové, indolové, benzodioxolylové, benzodioxanylové, benzothienylové a benzofurylové skupiny,

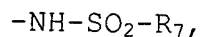
a R₂ je vodík,

ii) nebo R₁ je vodík a R₂ je vybrána ze skupin vzorce:



kde R₆ je vybrána z C₁-C₄ alkoxylové, C₃-C₇ cykloalkoxylové, benzyloxylové, methoxyfenylové, dimethoxyfenylové, benzodioxolylové a benzodioxanylové skupiny,

a skupin vzorce:



kde R_7 je vybrána z:

- C_1 - C_5 alkylových skupin případně substituovaných jednou nebo více skupinami vybranými z halogenů, hydroxylové skupiny a trifluormethylové skupiny;

- C_2 - C_5 alkenylových skupin;

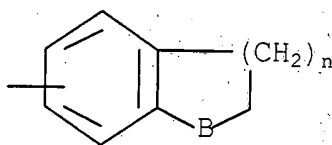
-mono- nebo bicyklických C_3 - C_{12} cykloalkylových skupin;

mono-, bi- nebo tricyklických C_6 - C_{14} arylových skupin;

heteroarylových skupin vybraných z pyridylové, furylové, thienylové, chinolylové, benzodioxanylové, benzodioxolylové, isoxazolylové, benzodioxinylové, benzothienylové, thiazolylové, pyrazolylové, benzofurylové a benzothiazolylové skupiny;

-fenyl(C_1 - C_4)alkylových a naftyl(C_1 - C_4)alkylových skupin;

- a skupin vzorce:

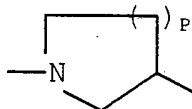


ve kterých $n = 1, 2$ nebo 3 a B je vybrána z $-CH_2-$, O nebo S a $-NH$,

-arylových a heteroarylových skupin, které jsou případně substituované jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle z halogenů, C_1 - C_4 alkylu, C_3 - C_7 cykloalkylu, trifluormethylu, C_1 - C_4 alkylthioskupiny, C_1 - C_4 alkyloxykupiny, C_1 - C_4 alkylsulfonylové skupiny, nitroskupiny, di(C_1 - C_4)alkyl)aminoskupiny a skupin $-COOR$, $-CH_2COOR$ nebo $-O-CH_2-COOR$, kde R je C_1 - C_4 alkylová skupina, fenylová a naftyllová skupina a heteroarylové skupiny vybrané z thienylové, furylové a pyridylové skupiny,

iii) R_3 je vybrána z atomu vodíků, C_1 - C_4 alkylové skupiny a fenyl(C_1 - C_4)alkylové skupiny;

iv) A je vybrána ze skupin $-NH-CHR_{10}-$, $-NH-CHR_{10}-CH_2-$ a

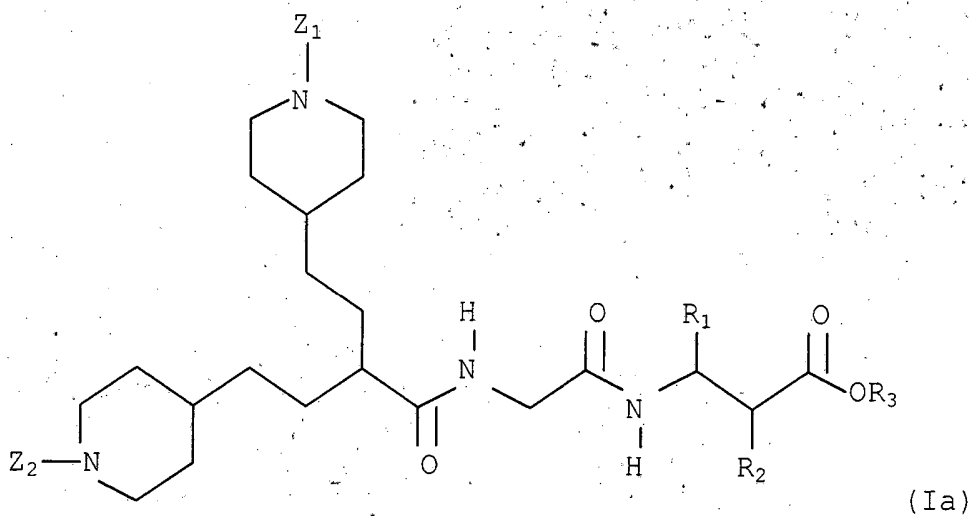


s $p = 1$ nebo 2 ,

$-R_{10}$ je vybrána z vodíku a C_1 - C_4 alkylové skupiny a C_6 - C_{14} aryllové skupiny,

v) a Z_1 a Z_2 jsou vodík nebo skupina chránící amin, a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

2. Sloučeniny podle nároku 1 vzorce



ve kterých:

i) buď R_1 je vybrána z

$-C_1$ - C_4 alkylových, C_3 - C_{12} mono- nebo bicyklických cykloalkylových, C_2 - C_4 alkenylových nebo C_2 - C_4 alkinyllových skupin, přičemž tyto skupiny jsou případně substituované skupinami vybranými z halogenů a hydroxylové skupiny;

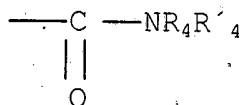
- mono-, bi- nebo tricyklických C₆-C₁₄ arylových skupin,

-heteroarylových skupin vybraných z pyridylové, thienylové, furylové, chinolylové, benzodioxanylové, benzodioxolylové, benzothienylové, benzofurylové a pyrazinylové skupiny;

-fenyl(C₁-C₄)alkylových a naftyl(C₁-C₄)alkylových skupin případně substituovaných na arylovém jádře,

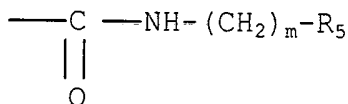
-arylových a heteroarylových skupin, které jsou případně substituované jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle z halogenů, C₁-C₄ alkyly, trifluormethylu, C₁-C₄ alkylthioskupiny, C₁-C₄ alkylsulfonylu, C₁-C₄ alkyloxyskupiny, nitroskupiny a skupin -COOR, -CH₂COOR nebo -O-CH₂-COOR, kde R je C₁-C₄ alkylová skupina,

-skupin vzorce:



ve kterých R₄ a R'₄ jsou vybrány z C₁-C₈ alkylových a mono- nebo polycyklických C₃-C₁₂ cykloalkylových skupin, kde tyto skupiny jsou případně substituované skupinami vybranými z halogenů a hydroxylové skupiny, R'₄ také může být vodík, nebo alternativně R₄ a R'₄ spolu tvoří tetramethylenovou nebo pentamethylenovou skupinu, přičemž tyto poslední dvě skupiny jsou případně samy substituované, zvláště C₆-C₁₄ arylovým nebo (C₆-C₁₄)aryl(C₁-C₄)alkylovým zbytkem;

- skupin vzorce:



ve kterých m = 1 až 4 a R₅ je vybrána z fenyllové, methoxyfenyllové, indolové, benzodioxolylové, benzodioxanylové, benzothienylové a benzofurylové skupiny,

a R_2 je vodík,

ii) nebo R_1 je vodík a R_2 je vybrána ze skupin vzorce:

$-NH-CO-R_6$,

kde R_6 je vybrána z C_1-C_4 alkoxylové, C_3-C_7 cykloalkoxylové, benzyloxylové, methoxyfenylové, dimethoxyfenylové, benzodioxolylové a benzodioxanylové skupiny,

a skupin vzorce:

$-NH-SO_2-R_7$,

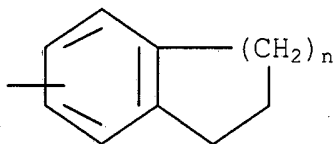
kde R_7 je vybrána z:

$-C_1-C_5$ alkylových skupin případně substituovaných jednou nebo více skupinami vybranými z halogenů, hydroxylové skupiny a trifluormethylové skupiny;

-mono- nebo bicyklických C_3-C_{12} cykloalkylových skupin;
mono-, bi- nebo tricyklických C_6-C_{14} arylových skupin;
heteroarylových skupin vybraných z pyridylové, thienylové, chinolylové, benzodioxanylové, benzodioxolylové, a isoxazylové skupiny;

-fenyl(C_1-C_4)alkylových a naftyl(C_1-C_4)alkylových skupin;

- a skupin vzorce:



ve kterých $n = 1, 2$ nebo 3 ;

-arylových a heteroarylových skupin, které jsou případně substituované jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle z halogenů, C_1-C_4 alkyly, trifluormethylu, C_1-C_4

alkylthioskupiny, C_1-C_4 alkyloxykupiny, C_1-C_4

alkylsulfonylové skupiny, nitroskupiny,

di((C_1-C_4) alkyl)aminoskupiny a skupin $-COOR$, $-CH_2COOR$ nebo $-O-CH_2-COOR$, kde R je C_1-C_4 alkylová skupina,

iii) R_3 je vybrána z atomu vodíku, C_1-C_4 alkylové skupiny a fenyl(C_1-C_4)alkylové skupiny;

iv) a Z_1 a Z_2 jsou vodík nebo skupina chránící amin,

a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

3. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých $R_1 = H$ a R_2 je skupina vzorce $-NH-SO_2-R_7$.

4. Sloučeniny podle nároku 3, ve kterých R_7 je zvolena z naftylové, substituované naftylové, fenylthienylové a bifenylové skupiny.

5. Sloučeniny podle nároku 1, kterými jsou:

ethyl (2S)-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-{{2-((4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)-amino)acetyl}amino}propanoat;

kyselina 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-{{2-((4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl}amino}propanová;

2-[(fenylsulfonyl)amino]-3-{{2-((4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl}amino}propanová;

(2S)-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-{{2-((4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)acetyl}amino}propanová;

kyselina 2-[[1,1'-bifenyl]-4-ylsulfonyl)amino]-3-{{2-((4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl)amino)-

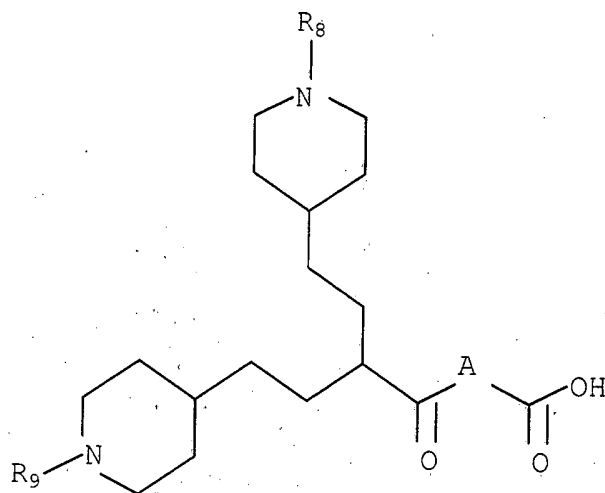
acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(1-naftylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-
 piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 2-[(2-thienylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-
 (4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina (2S)-2-[(6-methoxy-2-naftyl)sulfonyl]amino}-3-
 {[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(mesitylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-
 piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[[{(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-
 piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[[{(3-trifluormethyl)fenyl)sulfonyl]amino}-3-
 {[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[[{(3-nitrofenyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-
 piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[[{(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino}-3-
 {[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 2-[[{5-(dimethylamino)-1-naftyl)sulfonyl]amino]-3-{[2-({4-
 (4-piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[[{(6,7-dimethoxy-2-naftyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-
 ({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(3-pyridylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-
 piperidyl)-2-[2-(4-
 piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 2-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-
 piperidyl)-2-[2-(4-

piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(1-benzothiofen-2-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(2,5-dimethyl-3-furyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}-amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(4-fluor-1-naftyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(4-chlor-1-naftyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(1-benzofuran-2-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(5-fenyl-2-thienyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenylsulfonyl)amino]3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová;
 kyselina 2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-{[3-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino}propanová;
 kyselina (2R)-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-piperidyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]butanoyl}amino)acetyl]amino}propanová a

jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

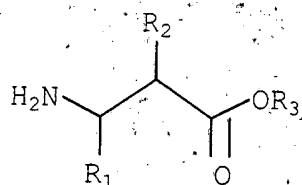
6. Způsob přípravy sloučenin vzorce (I)

a₁) reakcí kyseliny vzorce



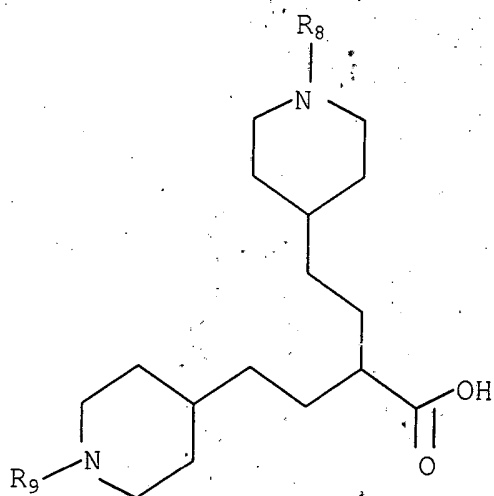
(II)

ve kterém R₈ a R₉ jsou chránicí skupiny, s aminem vzorce



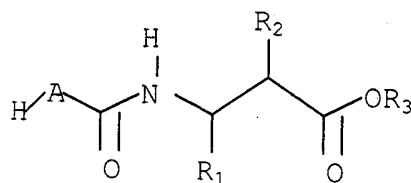
(III)

nebo a₂) reakcí kyseliny vzorce



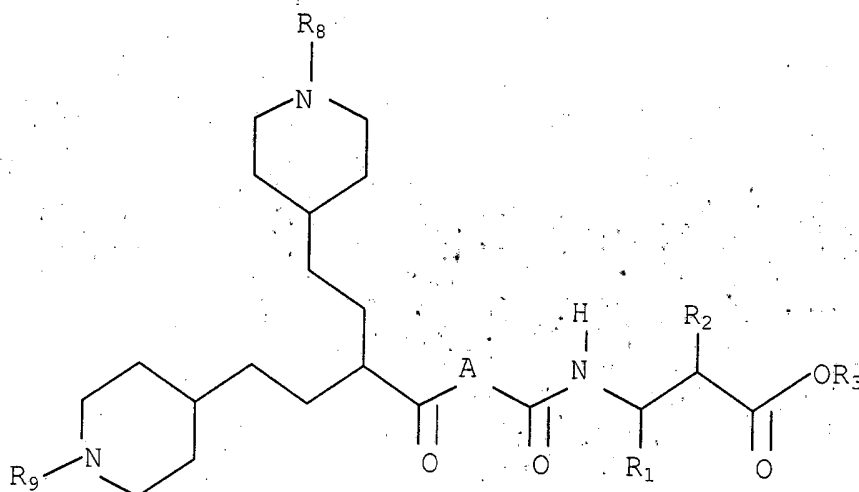
(IV)

ve kterém R_8 a R_9 jsou chránicí skupiny, s aminem vzorce



(V)

za vzniku sloučenin vzorce (Ib):



(Ib)

- b) případně konverzí skupiny R_2 na jinou skupinu R_2 ,
- c) a, případně, odstraněním chránicích skupin.

7. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím, že** obsahuje jako aktivní sloučeninu sloučeninu podle nároku 1.

8. Použití sloučenin podle nároku 1 pro výrobu antitrombotického farmaceutického produktu.

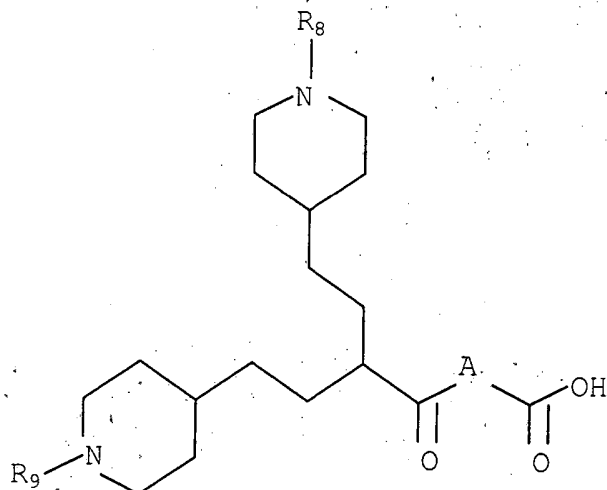
9. Způsob inhibice vazby fibrinogenu na krevní destičky u savců zahrnující podávání tomuto savci účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

10. Způsob inhibice agregace krevních destiček u pacienta zahrnující podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 tomuto pacientovi.

11. Způsob ošetření trombózy u pacienta zahrnující podávání účinného množství sloučenin podle nároku 1 tomuto pacientovi.

12. Způsob prevence trombotického rizika u pacienta zahrnující podávání tomuto pacientovi účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

13. Sloučeniny vzorce:



(II)

ve kterém R₈ a R₉ jsou chránicí skupiny a A má význam uvedený u nároku 1.

14. Sloučeniny vzorce

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČIK KALENSKÝ

A PARTNEŘI

120 00 Praha 2, Háfkova 2
Česká republika