

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

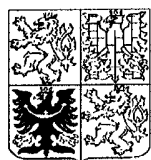
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

823-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08. 09. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.09.96, 14.05.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19636623, 97/19720011**

(33) Země priority: **DE, DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 06. 99**
(**Věstník č. 6/99**)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/04862**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/11128**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 K 5/06
C 07 D 401/12
C 07 D 409/12
C 07 D 417/12
C 07 D 419/12

(71) Přihlášovatel:

DR. KARL THOMAE GMBH, Biberach, DE;

(72) Původce:

Rudolf Klaus, Biberach, DE;
Eberlein Wolfgang, Biberach, DE;
Engel Wolfhard, Biberach, DE;
Pieper Helmut, Biberach, DE;
Doods Henri, Warthausen, DE;
Hallermayer Gerhard, Maselheim, DE;
Entzeroth Michael, Warthausen, DE;
Wienen Wolfgang, Biberach, DE;

(74) Zástupce:

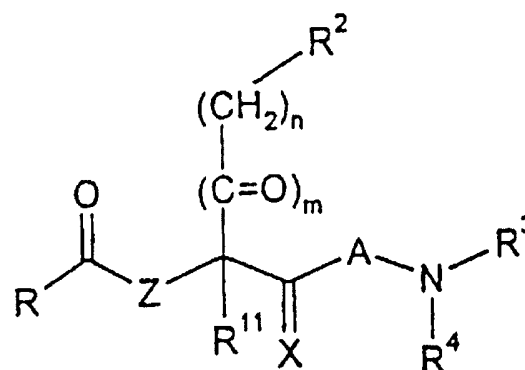
Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Modifikované aminokyseliny, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

(57) Anotace:

Modifikované aminokyseliny obecného vzorce I, kde A, Z, X, n, m, R, R², R³, R⁴ a R¹¹ jsou definovány v nárocích 1 až 5, jejich tautomery, diastereomery, enantiomery, směsi a jejich soli, zvláště fyziologicky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo jejich bázemi, farmaceutické prostředky s obsahem těchto sloučenin, jejich použití a způsob jejich výroby, stejně jako jejich použití pro výrobu a čištění protilátek a jako značených sloučenin v testech RIA a ELISA a jako diagnostických nebo analytických pomocných látek při vzkumu neurotransmiterů.

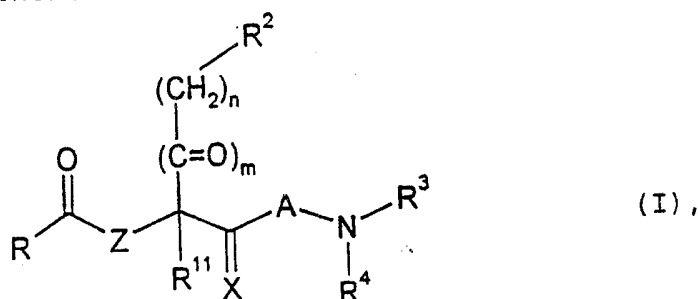


CZ 823-99 A3

Modifikované aminokyseliny, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Oblast techniky

Předmětem předkládaného vynálezu jsou modifikované aminokyseliny obecného vzorce



jejich tautomery, diastereomery, enantiomery, směsi a jejich soli, zvláště fyziologicky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi, farmaceutický prostředek s obsahem těchto sloučenin, jejich použití a způsob jejich výroby.

V uvedeném obecném vzorci I znamená

R nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou se 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl, 2-naftyl nebo bifenylyl,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4-(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-,

1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být mono- nebo disubstituovány vždy v poloze 4- a/nebo 5- nebo v poloze 5- a/nebo 6- nižšími alkylovými skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem, skupinami fenyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom uhlíku připojeným 5-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry nebo vedle atomu dusíku obsahuje další atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo přes atom uhlíku připojeným 6-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje 2 nebo 3 atomy dusíku,

přičemž jak na uvedené 5-členné, tak i na 6-členné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina, a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

popřípadě na atomu dusíku alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethylou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, 1-naftylovou, 2-naftylovou nebo bifenylylovou skupinou,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

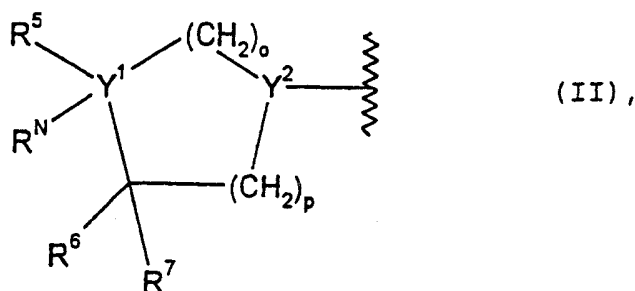
přes atom uhlíku připojeným 5-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

přes atom uhlíku připojeným 6-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na pětičlenné, tak i na šestičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousedící atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylových skupin a alkylaminových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě

také částečně hydrogenované mono- a bicycklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl, cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino mohou být samy navíc ve fenylové části substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu a alkylovou, trifluormethylovou, aminovou nebo acetylamínovou skupinou,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

p znamená 1 nebo 2,

o znamená 2 nebo 3, nebo pokud Y^1 a Y^2 nejsou současně atomy dusíku, také číslo 1,

Y^1 znamená atom dusíku, pokud R^5 představuje volný elektronový pár, nebo atom uhlíku,

Y^2 znamená atom dusíku nebo skupinu $>CH-$,

R^5 znamená volný elektronový pár, jestliže Y^1 znamená atom dusíku, nebo atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu hydroxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, fenylmethyl- nebo fenyl-, jestliže Y^1 znamená atom uhlíku,

R^6 znamená atom vodíku nebo pokud Y^1 není atom dusíku, také spolu s R^5 další vazbu,

R^7 znamená atom vodíku, nebo pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu spolu znamenají další vazbu, také spolu s R^N 1,4-butadienylenovou skupinu,

R^N znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být v poloze ω

mono- nebo disubstituována skupinou cykloalkyl s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl-, hydroxy-, alkoxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, piperidiny-, morfoliny-, pyrrolidiny-, hexahydro-1H-1-azepiny-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, acetylamino-, kyano-, aminokarbonylamino- nebo alkylaminokarbonylamino- nebo skupinou fenyl-, pyridiny- nebo diaziny-, přičemž tyto substitenty mohou být stejné nebo různé,

cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinu fenyl-, pyridiny-, kyano-, amino-, benzoylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, alkoxykarbonyl-, fenylalkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, dialkylamino-karbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, fenylamino-karbonylamino-, [fenyl(alkylamino)]karbonylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, benzoylaminokarbonylamino-, fenylalkylaminokarbonylamino-, pyridinyaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-

fenylamino-, N-(aminokarbonylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(pyridinyl)-N(aminokarbonyl)amino-, N-(pyridinyl)-N-(alkylaminokarbonyl)amino-, fenylamino-, pyridinylamino-, 4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl- nebo diazi-nylamino-,

nasycený, jednou nebo dvakrát nenasycený 5- až 7-členný aza-, diaza-, triaza-, oxaza-, thiaza-, thiadiaza- nebo S,S-dioxido-thiadiaza-heterocykl,

příčemž uvedené heterocykly jsou připojeny přes atom uhlíku nebo dusíku a

mohou obsahovat jednu nebo dvě karbonylové skupiny sousedící s atomem dusíku,

mohou být substituovány na jednom z atomů dusíku skupinou alkyl-, alkanoyl-, aroyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl,

mohou být substituovány na jednom nebo dvou atomech uhlíku rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinou, skupinou fenyl-, fenylmethyl-, naftyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

a přičemž s výše uvedenými heterocykly může být přes dva sousední atomy uhlíku navíc spojena alkylenová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku nebo může být olefinická dvojná vazba jednoho z výše uvedených nenasycených heterocyklů kondenzována s benzenovým, pyridinovým, diazinovým, 1,3-oxazolovým, thiofenovým, furanovým, thiazolovým, pyrrolovým, N-methylpyrrolovým,

chinolinovým, imidazolovým nebo N-methylimidazolovým kruhem,

nebo, pokud Y^1 není atom dusíku, a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, R^N spolu s R^7 představují 1,4-butadienylenovou skupinu,

nebo pokud Y^1 znamená atom uhlíku, R^N spolu s R^5 a spolu s Y^1 znamenají karbonylovou skupinu nebo nasycený nebo jednou nenasycený 5- nebo 6-členný 1,3-diaza-heterocykl, který popřípadě obsahuje v kruhu jednu nebo dvě karbonylové skupiny, a pokud je nenasycený, může být na dvojně vazbě také benzokondenzován, a substituován na jednom z atomů dusíku skupinou methyl-, amino-, karbonyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl,

přičemž ve zbytcích označených R^5 , R^7 a R^N obsažené skupiny fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrol-yl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl- a benzo-, thieno-, pyrido- a diazinokondenzované heterocykly v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl, cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, nitro-, alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfanyl-, alkylsulfonyl-, alkylsulfonylamino-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, hydroxyalkylaminokarbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1-azepinyl)karbonyl-, (4-methyl-

1-piperaziny)karbonyl-, methylendioxy-, aminokarbonyl-amino-, aminokarbonylaminoalkyl-, alkylaminokarbonyl-amino-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a výše uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino-, benzoylaminoalkyl- a benzoylmethylamino- mohou být samy navíc substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu a skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino a alkylové skupiny obsažené ve výše uvedených zbytcích mohou obsahovat 1 až 5 atomů uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

X znamená atom kyslíku nebo 2 atomy vodíku,

Z znamená methylenovou skupinu nebo skupinu $-NR^1-$, ve které

R^1 znamená atom vodíku, skupinu alkyl- nebo fenylalkyl-,

R^{11} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu dohromady s 2 až 4 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinu,

n znamená 1 nebo 2 nebo pokud m znamená 1, také $n = 0$,

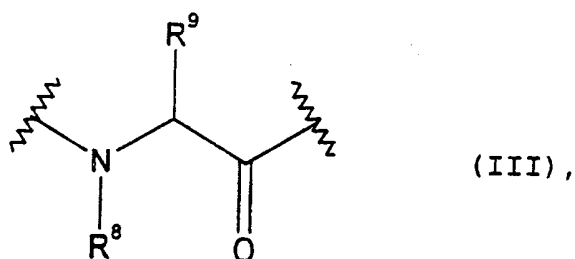
m znamená 0 nebo 1,

R^2 znamená skupinu fenyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1H-indol-3-yl, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 2-thienyl-, 3-thienyl-, thiazolyl-, 1H-indazol-3-yl-, 1-methyl-1H-indazol-3-yl-, benzo[b]fur-3-yl-, benzo[b]thien-3-yl, pyridinyl-, chinolinyl- nebo izochinolinyl-,

přičemž uvedené aromatické a heteroaromatické zbytky mohou být v uhlíkové kostře navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, rozvětvenými nebo

nerozvětvenými alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, fenyalkylovými skupinami, skupinami alkenyl-, alkoxy-, feny-, fenyalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxyalkyl-, alkoxykarbonyl-, karboxy-, dialkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkoxy-, hydroxy-, nitro-, amino-, acetylamo-, propionylamo-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamo-, methylsulfonyloxy-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, alkanoyl-, kyano-, tetrazolyl-, feny-, pyridinyl-, thiazolyl-, furyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl, benzoylamino a benzoylmethylamo mohou být samy ve fenylové části navíc substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu a skupinou alkyl, trifluormethyl, amino nebo acetylamo,

A znamená vazbu nebo dvojmocný zbytek připojený přes skupinu -CX- ke skupině NR^3R^4 - vzorce



kde

R^8 a R^9 znamenají spolu n-propylenovou skupinu nebo

R^8 znamená atom vodíku, alkylový nebo fenyalkylový zbytek a

R^9 znamená atom vodíku nebo rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která pokud je nerozvětvená, může být substituovaná v poloze ω skupinami hydroxy-, merkpto-, amino-, alkylamo-, dialkylamo-, 1-azetidiny-, 1-pyrrolidiny-, 1-piperidiny-, hexahydro-1-azepiny-, methylthio-, hydroxykarbonyl-, aminokarbonyl-, aminoimino-methylamo-, aminokarbonylamino-, feny-, 1H-indol-3-yl-, 1-

methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo pyridinyl-, přičemž uvedené heterocyklické, fenylové a naftylové skupiny mohou být samy mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl-, kyano-, trifluormethoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, a přičemž ve skupinách uvedených pro R⁹ obsažené skupiny hydroxy-, merkapto-, amino-, guanidino-, indolyl- a imidazolyl- mohou být substituovány ochrannými skupinami běžnými v chemii peptidů, s výhodou skupinami acetyl-, benzyloxykarbonyl- nebo terc.-butyloxykarbonyl-,

R³ znamená atom vodíku,

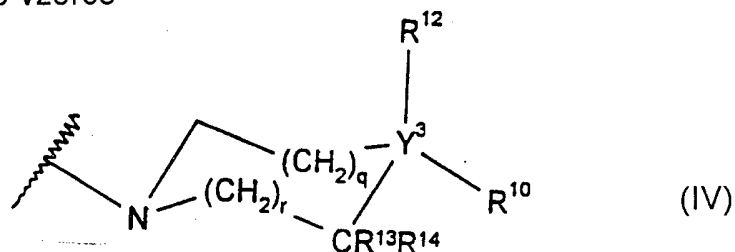
alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω skupinou cyklohexyl-, fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, hydroxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, karboxy-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, acetylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl-, 4-(1-piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-morfolinyl-, hexahydro-1H-1-azepinyl-, [bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-alkyl-1-piperazinyl- nebo 4-(ω-hydroxyalkyl)-1-piperazinyl-,

fenylovou nebo pyridinylovou skupinu,

přičemž výše uvedené heterocyklické zbytky a fenylové skupiny mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány na uhlíkové kostře atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl-, kyano-, methylsulfonyloxy-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě fenylovou nebo pyridinylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo

R^3 a R^4 spolu s přítomným atomem dusíku znamenají zbytek obecného vzorce



kde

Y^3 znamená atom uhlíku, nebo jestliže R^{12} znamená volný elektronový pár, také atom dusíku,

r je číslo 0, 1 nebo 2,

q je číslo 0, 1 nebo 2,

R^{10} znamená atom vodíku, skupinu amino-, alkylamino-, dialkylamino-, alkyl-, cykloalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, aminoiminomethyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, cykloalkylaminokarbonylamino-, fenylaminokarbonylamino-, aminokarbonylalkyl-, amino-karbonylaminoalkyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxyalkyl- nebo karboxy-,

skupinu fenylovou, pyridinyl-, diazinyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, pyridinylkarbonyl- nebo fenylní karbonyl-, která může být vždy na uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituována atomy fluoru, chloru nebo bromu a skupinami alkyl-, alkoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetyl-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylamino-methyl-, kyano-, karboxy-, karbalkoxy-, karboxyalkyl-, karbalkoxyalkyl-, alkanoyl-, ω -(dialkylamino)-

alkanoyl-, ω -(dialkylamino)alkyl-, ω -(dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω -(karboxy)alkanoyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom dusíku navázanou skupinu 1,3-dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-dioxypyrimidinyl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxypyrimidinyl-, které mohou být vždy substituovány fenylovou skupinou nebo na dvojné vazbě kondenzovány s benzenovým, pyridinovým nebo diazinovým kruhem,

skupinu 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-,

4- až 10-člennou azacykloalkylovou skupinu, 5- až 10-člennou skupinu oxaza-, thiaza- nebo diazacykloalkyl-, nebo 6- až 10-člennou skupinu azabicykloalkyl-,

přičemž výše uvedené mono- a bicyklické heterocykly jsou navázány přes atom dusíku nebo uhlíku a

mohou být substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a skupinou alkanoyl-, dialkylamino-, fenyلكarbonyl-, pyridinylkarbonyl-, karboxyalkanoyl-, karboxyalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, alkylsulfonyl-, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkyl-, a popřípadě v kruhu alkylsubstituovanou skupinou cykloalkylkarbonyl-, azacykloalkylkarbonyl-, diazacykloalkylkarbonyl- nebo oxazacykloalkylkarbonyl-,

přičemž alicyklické části těchto substituentů jsou 3 až 10-členné a heteroalicyklické části jsou vždy 4 až 10-členné a

výše uvedené fenylové a pyridinylové zbytky mohou být samy mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu a skupinami alkyl-, alkoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-,

acetylamino-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminomethyl-, kyano-, karboxy-, karbalkoxy-, karboxyalkyl-, karbalkoxyalkyl-, alkanoyl-, ω -(dialkylamino)alkanoyl-, ω -(karboxy)alkanoyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, nebo

R^{10} spolu s R^{12} a Y^3 tvoří 4- až 7-členný cykloalifatický kruh, ve kterém může být nahrazena methylenová skupina skupinou -NH- nebo -N(alkyl)-,

přičemž atom vodíku navázaný na atom dusíku uvnitř skupiny R^{10} může být nahrazen ochrannou skupinou,

R^{12} znamená atom vodíku ,

alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž nerozvětvený alkylový zbytek může být substituován v poloze ω skupinou fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl-, 4-methyl-1-piperazinyl-, 4-morfolinyl- nebo hexahydro-1H-1-azepinyl-,

nebo jestliže Y^3 znamená atom vodíku, skupinu alkoxykarbonyl-, kyano- nebo aminokarbonyl- nebo volný elektronový pár, a

R^{13} a R^{14} znamenají vždy atom vodíku, nebo

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík, přičemž R^{10} je jak definováno výše a R^{13} znamená atom vodíku, nebo

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík a R^{10} spolu s R^{13} a přítomnou dvojnou vazbou znamená částečně hydrogenovaný nebo aromatický pěti až sedmičlenný mono nebo bicyklický karbocykl nebo heterocykl,

příčemž všechny výše uvedené alkylové a alkoxylové skupiny a uvnitř jiných uvedených zbytků přítomné alkylové skupiny mohou obsahovat jeden až sedm atomů uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

všechny výše uvedené cykloalkylové skupiny, stejně jako uvnitř jiných uvedených zbytků přítomné cykloalkylové skupiny mohou obsahovat 5 až 10 atomů uhlíku, pokud není uvedeno jinak, a

příčemž výše uvedeným aroylovým zbytkem se rozumí například benzoylový nebo naftoylový zbytek.

Pod definicemi dříve i dále uvedených ochranných skupin se rozumí běžné ochranné skupiny známé z chemie peptidů, zvláště

ve fenylovém jádru popřípadě skupinou nitro, fenyl, jednou nebo dvěma skupinami methoxy substituovaná fenylaksoxykarbonylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části,

například skupina benzyloxykarbonyl-, 2-nitro-benzyloxykarbonyl-, 4-nitro-benzyloxykarbonyl-, 4-methoxy-benzyloxykarbonyl-, 2-chlor-benzyloxykarbonyl-, 3-chlor-benzyloxykarbonyl-, 4-chlor-benzyloxykarbonyl-, 4-bifenylyl- α,α -dimethylbenzyloxykarbonyl- nebo 3,5-dimethoxy- α,α -dimethylbenzyloxykarbonyl-,

alkoxykarbonylová skupina celkem s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části,

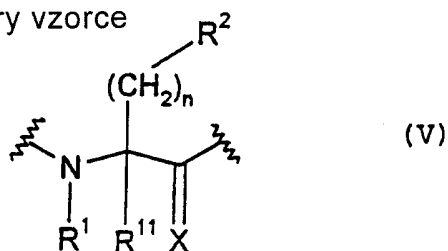
například skupina methoxykarbonyl-, ethoxykarbonyl-, n-propoxykarbonyl-, izopropoxykarbonyl-, n-butoxykarbonyl-, 1-methylpropoxykarbonyl-, 2-methylpropoxykarbonyl- nebo terc.-butyloxykarbonyl-,

skupina allyloxykarbonyl-, 2,2,2-trichlor-(1,1-dimethylethoxy)-karbonyl- nebo 9-fluorenylmethoxykarbonyl- nebo

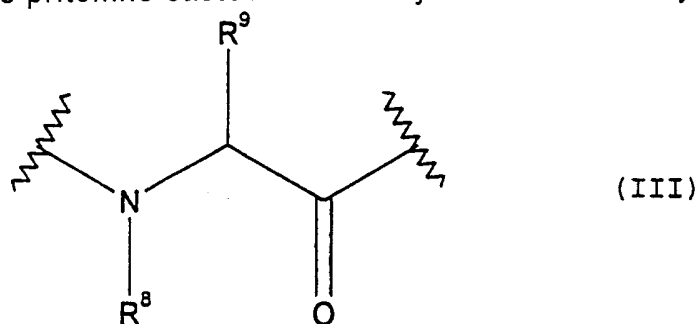
skupina formyl-, acetyl- nebo trifluoracetyl-.

Předkládaný vynález se týká racemátů, pokud mají sloučeniny obecného vzorce I pouze jeden prvek chiralidy. Přihláška se také však týká jednotlivých diastereomerních párů antipodů nebo jejich směsí, které se vyskytují v tom případě, jestliže je ve sloučeninách obecného vzorce I přítomno více než jedno centrum chiralidy.

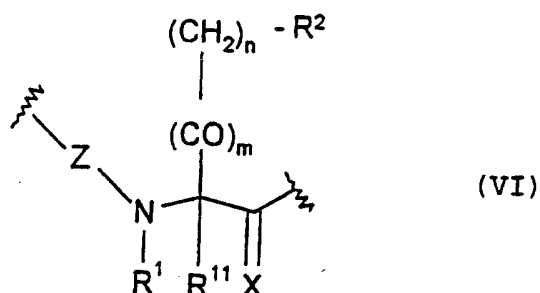
Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých Z má význam NR^1 a m má hodnotu 0 a co se týče částečné aminokyselinové struktury vzorce



jsou v konfiguraci D-, popřípadě (R)-, a co se týče ve zbytku A popřípadě přítomné částečné aminokyselinové struktury vzorce



jsou v konfiguraci L-, popřípadě (S)-. U ostatních sloučenin spadajících do vzorce I jsou výhodné takové izomery, které vzhledem k částečné struktuře vzorce



jsou prostorově uspořádány analogicky s parciální strukturou vzorce V v konfiguraci (R).

Sloučeniny obecného vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti, které spočívají na jejich selektivních antagonistických



vlastnostech vzhledem k CGRP. Další předmět vynálezu jsou farmaceutické prostředky s obsahem těchto sloučenin, jejich použití a způsob jejich výroby.

Zvláště výhodnou podskupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

skupiny A, R², R³, R⁴, R¹¹, X, Z a m a n jsou definovány jak je uvedeno výše a

R znamená na atomu dusíku popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být navíc samy substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-,



příčemž všechny uvedené alkylové a alkoxylové skupiny stejně jako v jiných uvedených zbytcích přítomné alkylové skupiny mohou obsahovat 1 až 4 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

jejich tautomery, diastereomery, enantiomery, jejich směsi a jejich soli.

Další zvláště výhodnou podskupinou obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z a m a n jsou definovány jak bylo uvedeno výše pro první podskupinu,

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

skupinou cykloalkyl s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma skupinami fenyl-, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být mono- nebo disubstituovány vždy v poloze 4- a/nebo 5- nebo v poloze 5- a/nebo 6-nižšími přímými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami, skupinami fenyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl- 1-methylpyra-

zoly-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl- a substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom uhlíku připojeným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo vedle atomu dusíku obsahuje další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminoskupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

přes atom uhlíku připojeným šestičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje dva nebo tři atomy uhlíku,

přičemž na jak výše uvedené pětičlenné, tak i šestičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být připojena vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navázány také přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž pro substituci alkylových skupin v poloze ω výše uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- stejně jako popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc substituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami a cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a výše uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být navíc samy

substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-, a

A znamená jednoduchou vazbu,

příčemž všechny uvedené alkylové a alkoxylové skupiny stejně jako uvnitř jiných uvedených zbytků přítomné alkylové skupiny, pokud není uvedeno jinak, mohou obsahovat jeden až čtyři atomy uhlíku, jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery a jejich soli.

Výhodné sloučeniny uvedeného obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být vždy v poloze 4- a/nebo 5- nebo v poloze 5- a/nebo 6- mono- nebo disubstituovány nižšími přímými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami, skupinami fenylyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-

oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl- 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl- a substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom uhlíku připojeným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminoskupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo přes atom uhlíku připojeným šestičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje jeden nebo dva atomy uhlíku,

přičemž jak na pětičlenné, tak i na šestičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být připojena vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navázány také přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

nebo popřípadě na atomu dusíku alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou s 4 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-

yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

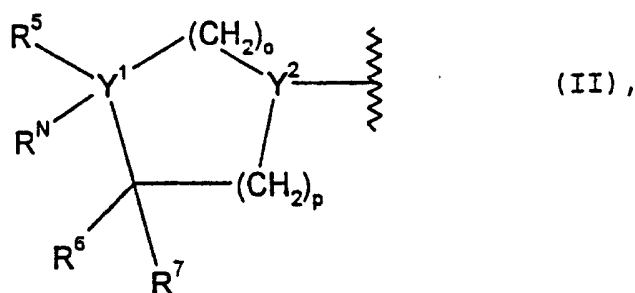
přes atom uhlíku připojeným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo přes atom uhlíku připojený 6-členný heteroaromatický kruh, který obsahuje 1 nebo 2 atomy dusíku,

přičemž jak na pětičlenných, tak i na šestičlenných heteroaromatických monocyklických kruzích může být připojena vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navázány také přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylových a alkylaminových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-,

benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být samy navíc substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-,
nebo zbytek vzorce



ve kterém

p znamená 1 nebo 2,

o znamená 2 nebo, pokud nejsou Y^1 a Y^2 současně atomy dusíku, znamená také 1,

Y^1 znamená atom dusíku, jestliže R^5 je volný elektronový pár, nebo atom uhlíku,

Y^2 znamená atom dusíku nebo skupinu $>CH-$,

R^5 znamená volný elektronový pár, jestliže Y^1 je atom dusíku, nebo atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy vodíku, skupinu hydroxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, fenylmethyl- nebo fenyl-, jestliže Y^1 znamená atom uhlíku,

R^6 znamená atom vodíku nebo, pokud Y^1 není atom dusíku, také spolu s R^5 další vazbu,

R^7 znamená atom vodíku nebo, pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, také spolu s R^N 1,4-butadienylenovou skupinu,

R^N znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být v poloze ω

monosubstituována cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl-, hydroxy-, alkoxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, piperidinyl-, morfolinyl-, pyrrolidinyl-, hexahydro-1H-1-azepinyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, acetylamino-, kyano-, aminokarbonylamino- nebo alkylaminokarbonylamino- nebo mono- nebo disubstituována skupinami fenyl-, pyridinyl- nebo diazinyl-, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo různé,

skupinu cyklohexyl-, fenyl-, pyridinyl-, kyano-, amino-, benzoylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, alkoxykarbonyl-, fenylalkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, dialkylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, fenylaminokarbonylamino-, [N-fenyl(alkylamino)]karbonylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, benzoylaminoalkylaminokarbonylamino-, fenylalkylaminokarbonylamino-, pyridinylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(aminokarbonylaminoalkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(pyridinyl)-N-(aminokarbonyl)amino-, N-(pyridinyl)-N-(alkylaminokarbonyl)amino-, fenylamino-, pyridinylamino-, diazinylamino- nebo 4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-,

nasycený, jednou nebo dvakrát nenasycený 5- až 7-členný heterocykl aza-, diaza-, triaza-, oxaza-, thiaza-, thiadiaza- nebo S,S-dioxidothiadiaza-,

přičemž výše uvedené heterocykly mohou být připojeny přes atom uhlíku nebo dusíku a

mohou obsahovat jednu nebo dvě karbonylové skupiny sousedící s atomem dusíku,

na atomu dusíku mohou být substituovány skupinou alkyl-, alkanoyl-, aroyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl-,

na jednom nebo dvou atomech uhlíku mohou být substituovány rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinou, skupinou fenyl-, fenylmethyl-, naftyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

a přičemž na uvedené heterocykly může být navázána přes dva sousední atomy uhlíku navíc alkýlenová skupina s 3 až 4 atomy uhlíku nebo může být jedna olefinická dvojná vazba uvedených nenasycených heterocyklů kondenzována s benzenovým, pyridinovým, diazinovým, 1,3-oxazolovým, thiofenovým, furanovým, thiazolovým, pyrrolovým, N-methylpyrrolovým, chinolinovým, imidazolovým nebo N-methylimidazolovým kruhem,

nebo, pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, R^N spolu s R^7 znamená také 1,4-butadienýlenovou skupinu, nebo,

pokud Y^1 znamená atom uhlíku, R^N spolu s R^5 včetně Y^1 znamená také karbonylovou skupinu nebo nasycený nebo

jednou nenasycený 5- nebo 6-členný 1,3-diazaheterocykl, který obsahuje jednu nebo dvě karbonylové skupiny sousedící s atomem dusíku, a pokud je nenasycený, může být na dvojně vazbě také benzokondenzovaný a na atomu dusíku může být substituován skupinou methyl-, aminokarbonyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl-,

přičemž ve zbytcích uváděných jako R^5 , R^7 a R^N obsažené skupiny fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl nebo 1-methylimidazolyl- a benzo-, thieno-, pyrido- a diazinokondenzované heterocykly mohou být v uhlíkové kostře navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 4 až 7 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, alkylsulfonylamino-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, hydroxyalkylaminokarbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1-azepinyl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, methylen-dioxy-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminoalkyl-, alkylaminokarbonylamino-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, a v uvedených zbytcích obsažené alkylové skupiny mohou obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

X znamená atom kyslíku nebo 2 atomy vodíku,

Z znamená methylenovou skupinu nebo skupinu $-NR^1$, ve které

R^1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku

R^{11} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 4 atomy uhlíku,

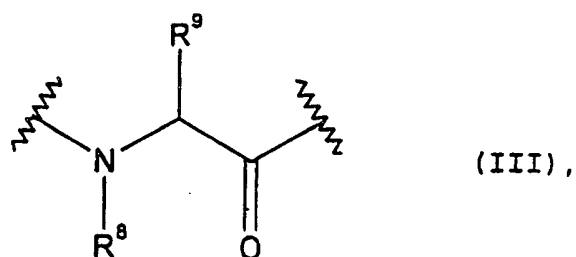
n je číslo 1 nebo 2, a pokud m je 1, také číslo 0,

m znamená 0 nebo 1,

R^2 znamená skupinu fenyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1H-indol-3-yl-, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 2-thienyl-, 3-thienyl-, thiazolyl-, 1H-indazol-3-yl-, 1-methyl-1H-indazol-3-yl-, benzo[b]fur-3-yl-, benzo[b]thien-3-yl-, pyridinyl-, chinolinylnyl nebo izochinolinylnyl,

příčemž uvedené aromatické a heteroaromatické zbytky mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány v uhlíkové kostře atomy fluoru, chloru nebo bromu, rozvětvenými nebo nerozvětvenými alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 4 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovými skupinami, skupinami alkenyl-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxyalkyl-, alkoxykarbonyl-, karboxy-, dialkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkoxy-, hydroxy-, nitro-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, methylsulfonyloxy-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, alkanoyl-, kyano-, tetrazolyl-, fenyl-, pyridinyl-, thiazolyl-, furyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl nebo trifluormethylsulfonyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

A znamená vazbu nebo přes karbonylovou skupinu se skupinou R^3R^4N - obecného vzorce (I) spojený dvojmocný zbytek vzorce



ve kterém

R^8 a R^9 znamenají n-propylenovou skupinu nebo

R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R^9 znamená atom vodíku nebo rozvětvenou nebo přímou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která pokud je nerozvětvená, může být substituována v poloze ω

skupinou hydroxy-, merkpto-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, 1-azetidiny-, 1-pyrrolidiny-, 1-piperidiny-, hexahydro-1-azepiny-, methylthio-, hydroxykarbonyl-, aminokarbonyl-, aminoiminomethylamino-, aminokarbonyl-amino-, feny-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo pyridiny-, přičemž uvedené heterocykly a fenylové skupiny mohou být samy v uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl-, kyano-, trifluormethoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a přičemž ve skupinách uvedených pro R^9 obsažené skupiny hydroxy-, merkpto-, amino-, guanidino-, indolyl- a imidazolyl- mohou být substituovány ochrannou skupinou,

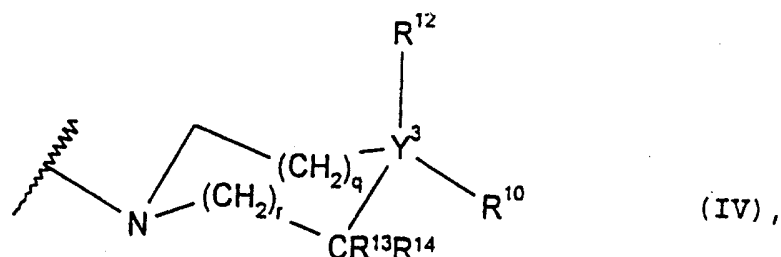
R^3 znamená atom vodíku,

alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω skupinou cyklohexyl-, fenyln-, pyridinyl-, diazinyl-, hydroxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, karboxy-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, acetylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl-, 4-(1-piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-morfolinyl-, hexahydro-1H-azepin-1-yl-, [bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-methyl-1-piperazinyl- nebo 4-(ω -hydroxyalkyl)1-piperazinyl-,

skupinu fenyln- nebo pyridinyl-,

přičemž výše uvedené heterocyklické zbytky a fenylové skupiny mohou být navíc v uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl-, kyano-, methylsulfonyloxy-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě fenylovou nebo pyridinyllovou skupinou substituovanou skupinu methyl nebo ethyl, nebo R^3 a R^4 spolu s přítomným atomem dusíku znamenají zbytek obecného vzorce



ve kterém

Y^3 znamená atom uhlíku, nebo pokud je R^{12} volný elektronový pár, také atom dusíku,

r znamená čísla 0, 1 nebo 2,

q znamená čísla 0, 1 nebo 2,

R¹⁰ znamená atom vodíku, skupinu amino-, alkylamino-, dialkylamino-, alkyl-, cykloalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, aminoiminomethyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, cykloalkylaminokarbonylamino, fenylaminokarbonylamino-, aminokarbonylalkyl-, aminokarbonylaminoalkyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxyalkyl- nebo karboxy-,

skupinu fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, pyridinylkarbonyl- nebo fenylkarbonyl-, které mohou být vždy v uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl-, alkoxy-, methylsulfonyl-oxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamo-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminomethyl-, kyano-, karboxy-, karbalkoxy-, karboxyalkyl-, karbalkoxyalkyl-, alkanoyl-, ω -(dialkylamino)alkanoyl-, ω -(dialkylamino)alkyl-, ω -(dialkylamino)-hydroxyalkyl-, ω (karboxy)-alkanoyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom dusíku navázanou skupinu 1,3-dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-dioxypyrimidinyl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxypyrimidinyl-, která může být vždy substituována fenylovou skupinou, nebo na kterou může být na dvojnou vazbu kondenzován benzenový, pyridinový nebo diazinový kruh,

skupinu 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-,

4- až 10-člennou azacykloalkylovou skupinu, 5- až 10-člennou skupinu oxaza-, thiaza- nebo diazacykloalkyl-, nebo 6- až 10-člennou azabicykloalkylovou skupinu,

přičemž výše uvedené mono- a bicycké heterocykly mohou být navázány přes atom dusíku nebo atom uhlíku, a

mohou být substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, skupinou alkanoyl-, dialkylamino-, fenyلكarbonyl-, pyridinylkarbonyl-, karboxyalkanoyl-, karboxyalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, alkylsulfonyl-, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkyl-, v kruhu popřípadě alkylsubstituovanou skupinou cykloalkylkarbonyl-, azacykloalkylkarbonyl-, diazacykloalkylkarbonyl- nebo oxazacykloalkylkarbonyl-

přičemž v těchto substituentech obsažené alicyklické části mají 3 až 10 členů v kruhu a heteroalicyklické části vždy 4 až 10 členů v kruhu, a

výše uvedené zbytky fenyل- a pyridinyl- mohou být samy mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu skupinami alkyl-, alkoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethyl, hydroxy-, amino-, acetyl-, amino-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminomethyl-, kyano-, karboxy-, karbalkoxy-, karboxyalkyl-, karbalkoxyalkyl-, alkanoyl-, ω -(dialkylamino)alkanoyl-, ω -(karboxy)alkanoyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, nebo

R^{10} spolu s R^{12} a Y^3 tvoří 4- až 7-členný cykloalifatický kruh, ve kterém může být methylenová skupina nahrazena skupinou -NH- nebo -N(alkyl)-,

přičemž atom vodíku navázaný na atom dusíku uvnitř skupiny R^{10} může být nahrazen ochrannou skupinou,

R^{12} znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 nebo 2 atomy uhlíku, který může být substituován v poloze ω skupinou fenyل-, pyridinyl-, diazinyl-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, 1-

pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl-, 4-methyl-1-piperazinyl, 4-morfolinyl-
nebo hexahydro-1H-azepin-1-yl-,

skupinu alkoxykarbonyl-, kyano nebo aminokarbonyl- nebo volný
elektronový pár, jestliže Y^3 znamená atom dusíku, a

R^{13} a R^{14} znamenají vždy atom vodíku nebo,

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také
další vazbu uhlík-uhlík, přičemž R^{10} je jak definováno výše a R^{13}
znamená atom vodíku, nebo

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také
další vazbu uhlík-uhlík a R^{10} spolu s R^{13} a přítomnou dvojnou
vazbou tvoří částečně hydrogenovaný nebo aromatický pěti až
sedmičlenný, mono- nebo bicyklický uhlíkatý kruh nebo
heterocykl,

přičemž všechny uvedené alkylové a alkoxylové skupiny stejně jako v
rámci dalších uvedených zbytků přítomné alkylové skupiny mohou
obsahovat 1 až 4 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

všechny uvedené cykloalkylové skupiny stejně jako v rámci jiných
uvedených zbytků přítomné cykloalkylové skupiny mohou obsahovat 5
až 7 atomů uhlíku, pokud není uvedeno jinak, a

přičemž pod uvedeným aroylovým zbytkem se rozumí například zbytek
benzoyl- nebo naftoyl-,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery a jejich soli.

Zvláště výhodná podskupina uvedených sloučenin obecného
vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

A, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z a m a n jsou jak definováno u výhodných
sloučenin obecného vzorce I,

R znamená popřípadě na atomu dusíku alkylovou skupinou 1 až 3
atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou

nerozvětvenou alakylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxo-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

přes atom uhlíku navázaným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo kromě atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo přes atom uhlíku navázaným šestičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku, přičemž jak pětičlenné, tak i šestičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy mohou být připojeny přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny a takto

vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navázány také přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- stejně jako popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetyl-amino-, propionyl-amino-, benzoyl-, benzoyl-amino-, benzoylmethyl-amino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsufinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a výše uvedené skupiny benzoyl-, benzoyl-amino- a benzoylmethyl-amino- mohou být samy navíc substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetyl-amino-, přičemž všechny uvedené alkylové a alkoxylové skupiny a v rámci jiných uvedených zbytků přítomné alkylové skupiny mohou obsahovat jeden až čtyři atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery, jejich směsi a jejich soli.

Další zvláště výhodnou podskupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z a m a n jsou jak definovány výše, pro první výhodnou podskupinu,

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω ,

cykloalkylovou skupinou s 4 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno(3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být mono- nebo disubstituovány vždy v poloze 4- a/nebo 5- nebo v poloze 5- a/nebo 6-nižšími přímými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami, skupinami fenyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl, pyrazolyl- 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl- a substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom uhlíku připojeným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom kyslíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo přes atom uhlíku navázaným šestičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje jeden nebo dva atomy uhlíku,

příčemž jak na pětičlenné, tak i na šestičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navázány také přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

příčemž výše pro substituci alkylových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenylyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být v uhlíkové kostře navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenylyl-, fenyloalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfonyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a výše uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být samy navíc substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-, a

A znamená jednoduchou vazbu,

příčemž všechny uváděné alkylové a alkoxylové skupiny stejně jako v rámci jiných uvedených zbytků přítomné alkylové skupiny mohou obsahovat 1 až 4 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery, jejich směsi a jejich soli.

Zvláště výhodné sloučeniny výše uvedeného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být substituovány na uhlíkové kostře skupinou fenylyl-, pyridinyl- nebo diazinyl-,

přes atom uhlíku navázaným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo dva atomy dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo pyridinylovým zbytkem,

přičemž jak na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy, tak i na pyridinylový zbytek může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

nebo popřípadě na atomu dusíku methylovou nebo ethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinou 1 až 4 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

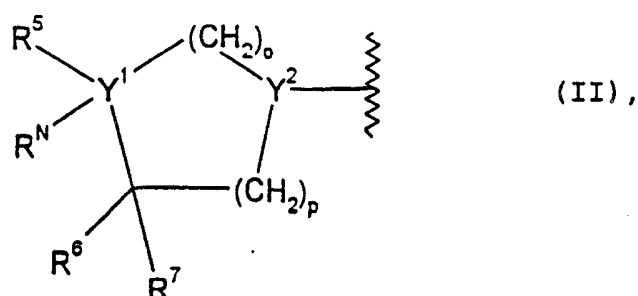
přes atom uhlíku připojeným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo dva atomy dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo pyridinylovým zbytkem,

přičemž jak na 5-členné heteroaromatické monocyklické kruhy, tak také na pyridinylový zbytek může být připojena vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylenevá skupina, a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylenevé skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylových a alkylaminových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono- nebo disubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl-, nitro-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamin-, propionylamin-, alkanoyl-, kyano- nebo trifluormethoxy-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

p znamená 1 nebo 2,

o znamená 2 nebo, pokud nejsou skupiny Y^1 a Y^2 současně atomy dusíku, také číslo 1,

Y^1 znamená atom dusíku, pokud R^5 znamená volný elektronový pár, nebo atom uhlíku,

Y^2 znamená atom dusíku nebo skupinu $>CH-$,

R^5 znamená volný elektronový pár, jestliže Y^1 znamená atom dusíku, nebo atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu hydroxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxykarbonyl- nebo aminokarbonylamino- nebo na aromatických kruzích popřípadě atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, ethoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino- nebo acetylamino- substituovanou skupinu fenylmethyl- nebo fenyl-, jestliže Y^1 znamená atom uhlíku,

R^6 znamená atom vodíku nebo, pokud Y^1 není atom dusíku, také spolu s R^5 další vazbu,

R^7 znamená atom vodíku nebo, pokud Y^1 není atom dusíku, R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, také společně s R^N 1,4-butadienylenovou skupinu,

R^N znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být v poloze ω

monosubstituována cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl-, hydroxy-, alkoxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, piperidinylní-, morfolinylní-, pyrrolidinylní-, hexahydro-1H-1-azepinylní-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, acetylamino-, kyano-, aminokarbonylamino- nebo alkylamino-karbonylamino- nebo mono- nebo disubstituována skupinou

fenyl-, pyridinyl- nebo diazinyl, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo různé,

skupinu cyklohexyl, fenyl-, pyridinyl-, kyano-, amino-, benzoylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, alkoxykarbonyl-, fenylalkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, dialkylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-alkyl-amino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, fenylaminokarbonylamino-, [N-fenyl(alkylamino)]karbonylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, benzoylamino-karbonylamino-, fenylalkylaminokarbonylamino-, pyridinylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(aminokarbonylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(pyridinyl)-N-(aminokarbonyl)-amino-, N-(pyridinyl)-N-(alkylaminokarbonyl)amino-, fenylamino-, pyridinylamino-, diazinylamino- nebo 4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-,

nasycený, jednou nebo dvakrát nenasycený 5- až 7-členný aza-, diaza-, triaza-, oxaza-, thiaza-, thiadiaza- nebo S,S-dioxido-thiadiaza-heterocykl,

přičemž výše uvedené heterocykly jsou navázány přes atom uhlíku nebo dusíku a

mohou obsahovat jednu nebo dvě karbonylové skupiny sousedící s atomem dusíku,

mohou být na jednom z atomů dusíku substituovány skupinou alkyl-, alkanoyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl-,

mohou být na jednom nebo dvou atomech uhlíku substituovány skupinou methyl-, fenyl-, fenylmethyl-,

naftyl-, bifenylyl-, thienyl-, pyridinyl- nebo diazinyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

a přičemž uvedené heterocykly mohou mít připojenu přes dva sousední atomy uhlíku navíc alkýlenovou skupinu s 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo může být olefinická dvojná vazba výše uvedených heterocyklů kondenzována s thiofenovým, benzenovým, pyridinovým, chinolinovým nebo diazinovým kruhem,

nebo, pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu spolu tvoří další vazbu, R^N spolu s R^7 znamená také 1,4-butadienýlenovou skupinu,

pokud Y^1 znamená atom uhlíku, R^N spolu s R^5 včetně Y^1 znamená také karbonylovou skupinu nebo nasycený nebo jednou nenasycený 5- nebo 6-členný 1,3-diaza-heterocykl, který může obsahovat v sousedství atomu dusíku jednu nebo dvě karbonylové skupiny v kruhu, a pokud je nenasycený, může být také na dvojně vazbě benzokondenzován a substituován na jednom z atomů dusíku skupinou methyl-, aminokarbonyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenyalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl,

přičemž ve zbytcích označených jako R^N obsažené skupiny fenyl-, pyridinyl- nebo diazinyl- stejně jako skupiny thieno-, benzo-, pyrido- a diazinokondenzované heterocykly mohou být mono-, di- nebo trisubstituovány v uhlíkové kostře navíc atomy fluoru, chloru nebo bromu, methylovými skupinami, skupinami nitro-, methoxy-, ethoxy-, methylsulfonylamino-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, dimethylaminokarbonyl-, hydroxyalkylaminokarbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-

piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1-azepiny)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, methyendioxy-, amino-karbonylamino-, aminokarbonylaminoalkyl-, methylamino-karbonylamino-, acetyl-, kyano- nebo trifluormethoxy-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

a v uvedených zbytcích obsažené alkylové skupiny mohou obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

X znamená atom kyslíku nebo 2 atomy vodíku,

Z znamená methylenovou skupinu nebo skupinu -NR¹-, ve které

R¹ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R¹¹ znamená atom vodíku, skupinu methyl- nebo methoxykarbonyl-,

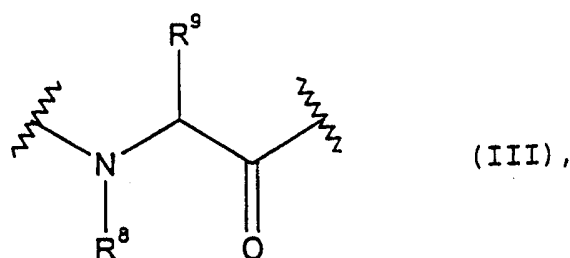
n znamená 1 nebo 2, nebo pokud m znamená 1, také číslo 0,

m znamená 0 nebo 1,

R² znamená skupinu fenyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1H-indol-3-yl, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 2-thienyl-, 3-thienyl-, thiazolyl-, pyridinyl- nebo chinolinyl-,

přičemž uvedené aromatické a heteroaromatické zbytky v uhlíkové kostře mohou být mono-, di- nebo trisubstituovány navíc atomy fluoru, chloru nebo bromu, nerozvětvenými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku, skupinami allyl-, vinyl-, methoxy-, ethoxy-, propoxy-, 1-methylethoxy-, dimethylaminoethoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, nitro-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, dimethylaminokarbonyl-, acetyl-, kyano-, methylsulfonyloxy- nebo trifluormethoxy-, skupinami tetrazolyl-, fenyl-, pyridinyl-, thiazolyl- nebo furyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

A znamená vazbu nebo přes karbonylovou skupinu se skupinou NR^3R^4 obecného vzorce (I) spojený dvojmocný zbytek vzorce



ve kterém

R^8 a R^9 spolu znamenají n-propylenovou skupinu nebo

R^8 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^9 znamená atom vodíku nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

skupinou hydroxy-, amino-, methylamino-, dimethylamino-, hydroxykarbonyl-, aminokarbonyl-, aminoiminomethylamino-, aminokarbonylamino-, fenylová nebo pyridinyl-, přičemž fenylová a pyridinyl- skupina může být substituována sama na uhlíkové kostře atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl- nebo kyano-, a přičemž ve skupinách uvedených pro R^9 obsažené skupiny hydroxy-, amino- a guanidino- mohou být substituovány ochrannou skupinou, například skupinou fenylmethoxykarbonyl- nebo terc.-butyloxykarbonyl-,

R^3 znamená atom vodíku,

alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná v poloze ω skupinou cyklohexyl-, fenylová, pyridinyl-, hydroxy-, amino-, methylamino-, dimethylamino-, karboxy-,

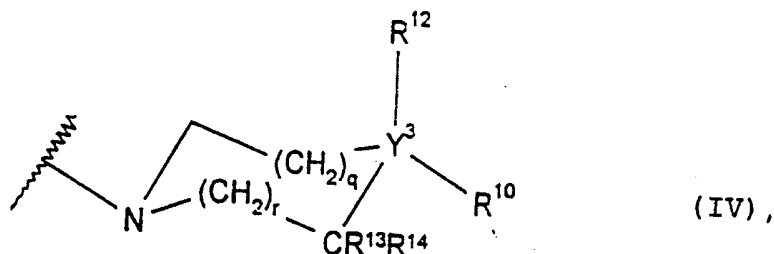
aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, acetylamino-, 1-pyrrolidinyln-, 1-piperidinyln- nebo 4-(1-piperidinyln)1-piperidinyln-,

skupinu fenyl- nebo pyridinyln-,

přičemž uvedené skupiny fenyl- a pyridinyln- mohou být navíc substituovány v uhlíkové kostře atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl- nebo kyano-,

R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě skupinou fenyl- nebo pyridinyln- substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

nebo R^3 a R^4 spolu s přítomným atomem dusíku zbytek obecného vzorce



ve kterém

Y^3 znamená atom uhlíku, nebo pokud R^{12} je volný elektronový pár, také atom dusíku,

r znamená 0, 1 nebo 2,

q znamená 0, 1 nebo 2,

s podmínkou, že součet čísel pro r a q je 0, 1, 2 nebo 3,

R^{10} znamená atom vodíku, skupinu alkyl-, cykloalkyl-, dialkylamino-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, fenylaminokarbonylamino-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylmethyl-, karboxymethyl- nebo karboxy-,

skupinu fenyl-, pyridinyln-, diazinyln-, pyridinylnkarbonyl- nebo fenylkarbonyl-, která může být vždy v uhlíkové kostře mono- nebo disubstituována atomem fluoru, chloru nebo bromu,

skupinami methyl-, ethyl-, propyl-, methoxy-, hydroxy-, ω -(dialkylamino)-alkyl-, ω -(dialkylamino)hydroxyalkyl- nebo alkanoyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom dusíku navázanou skupinu 1,3-dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-dioxypyrimidinyl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxypyrimidinyl-, která může být vždy substituována fenylovou skupinou nebo kondenzována na dvojné vazbě s benzenovým, pyridinovým nebo diazinovým kruhem,

5- až 7-člennou azacykloalkylovou skupinu, 4- až 7-člennou skupinu oxaza- nebo diazacykloalkylovou nebo 7- až 9-člennou azabicykloalkylovou skupinu,

přičemž výše uvedené mono- a bicyklické heterocykly jsou navázány přes atom dusíku nebo atom uhlíku a

mohou být substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, skupinou alkanoyl-, dialkylamino-, fenyلكarbonyl-, karboxyalkanoyl-, karboxyalkyl-, alkoxykarbonylalkyl- nebo alkoxykarbonyl- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, skupinou alkylsulfonyl-, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkyl-, nebo popřípadě v kruhu alkylsubstituovanou skupinou azacykloalkylkarbonyl- nebo diazacykloalkylkarbonyl-,

přičemž v těchto substituentech obsažené alicyklické zbytky obsahují 3 až 7 atomů v kruhu a heteroalicyklické zbytky obsahují vždy 4 až 7 atomů v kruhu, a

uvedený fenyلكarbonylový zbytek může být substituován atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino- nebo acetylamino-, nebo

R^{10} spolu s R^{12} a Y^3 znamenají 4- až 6-členný cykloalifatický kruh, ve kterém může být methylenová skupina nahrazena skupinou -NH- nebo -N(CH₃)-,

příčemž na atom dusíku ve skupině R^{10} navázaný atom vodíku může být nahrazen ochrannou skupinou, například skupinou fenylmethoxykarbonyl- nebo terc.-butyloxykarbonyl-,

R^{12} znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 nebo 2 atomy uhlíku, který může být substituován v poloze ω skupinou fenyl-, pyridinyl-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl- nebo 4-methyl-1-piperazinyl-,

skupinu methoxykarbonyl- nebo ethoxykarbonyl-, kyano- nebo aminokarbonyl- nebo volný elektronový pár, jestliže Y^3 znamená atom dusíku, a

R^{13} a R^{14} znamenají vždy atom vodíku, nebo

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená další vazbu uhlík-uhlík, přičemž R^{10} je jak definováno výše a R^{13} znamená atom vodíku, nebo

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík a R^{10} spolu s R^{13} a přítomnou dvojnou vazbou znamená částečně hydrogenovaný nebo aromatický 5- nebo 6-členný, mono- nebo bicyklický karbocykl nebo heterocykl obsahující jeden nebo dva atomy uhlíku,

příčemž všechny uvedené alkylové a alkoxylové skupiny stejně jako v jiných uvedených zbytcích přítomné alkylové skupiny, pokud není uvedeno jinak, mohou obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku, a

všechny uvedené cykloalkylové skupiny stejně jako uvnitř jiných uvedených zbytků přítomné cykloalkylové skupiny mohou obsahovat pokud není uvedeno jinak, 5 až 7 atomů uhlíku,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery, jejich směsi a jejich soli.

Zvláště výhodnou podskupinou zvláště výhodných sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

A, R², R³, R⁴, R¹¹, X, Z a m a n jsou jak definováno pro zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I a

R znamená na atomu dusíku popřípadě skupinou methyl- nebo ethyl- substituovanou nerozvětvenou alkylamino- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

přes atom uhlíku připojeným 5-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo dva atomy dusíku, přičemž atom dusíku iminoskupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo pyridinylovým zbytkem

přičemž jak na 5-členné heteroaromatické monocyklické kruhy, tak na pyridinylový zbytek může být přes dva sousední atomy uhlíku připojena 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

příčemž výše pro substituci alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- stejně jako popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono- nebo disubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl-, nitro-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, alkanoyl-, kyano- nebo trifluormethoxy-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

příčemž všechny uvedené alkylové a alkoxylové skupiny stejně jako v jiných uvedených zbytcích přítomné alkylové skupiny mohou obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery, jejich směsi a jejich soli.

Další zvláště výhodnou podskupinu zvláště výhodných sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny, ve kterých

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z a m a n jsou definovány výše pro první zvláště výhodnou podskupinu sloučenin

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být substituovány v uhlíkové kostře skupinou fenyl-, pyridinyl- nebo diazinyl-,

přes atom uhlíku připojeným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo

dva atomy dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo pyridinylovým zbytkem,

přičemž jak na 5-členné heteroaromatické monocyklické kruhy, tak i na pyridinylový zbytek může být vždy přes dva sousední atomy uhlíku připojena 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navázány také přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- stejně jako popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navíc v uhlíkové kostře mono- nebo disubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl-, nitro-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, alkanoyl-, kyano- nebo trifluormethoxy-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

a A znamená jednoduchou vazbu,

přičemž všechny uvedené alkylové a alkoxylové skupiny stejně jako v jiných uvedených zbytcích přítomné alkylové skupiny mohou obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

jejich tautomery, diastereomery, enantiomery a soli.

Zcela zvláště výhodnými sloučeninami uvedeného obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-, přičemž uvedené aromatické kruhy

mohou být navíc substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, amino- nebo acetylamino-, skupinou 2-pyrrolyl-, 3-pyrrolyl-, pyridinyl-, 1H-indol-3-yl-, chinoliny- nebo izochinoliny-

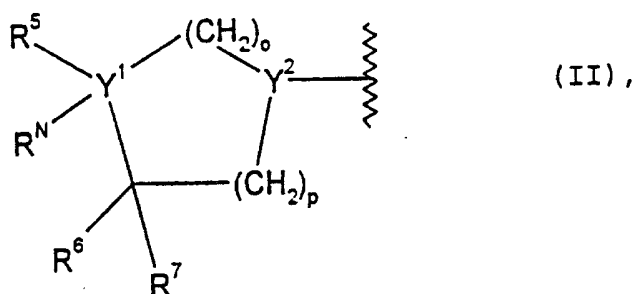
nebo popřípadě na atomu dusíku navíc skupinou methyl- nebo ethyl- substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

fenylovou skupinou, která může být mono- nebo disubstituována atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, nitro-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino- nebo acetylamino-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

skupinou 2-pyrrolyl-, 3-pyrrolyl-, pyridinyl-, 1H-indol-3-yl-, chinoliny- nebo izochinoliny-

nebo zbytek vzorce



ve kterém

p znamená 1 nebo 2,

o znamená 2 nebo pokud Y^1 a Y^2 nejsou současně atomy dusíku, také číslo 1,

Y^1 znamená atom dusíku, pokud R^5 znamená volný elektronový pár, nebo atom uhlíku,

Y^2 znamená atom dusíku nebo skupinu $>CH-$,

R^5 znamená volný elektronový pár, jestliže Y^1 je atom dusíku, nebo atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním nebo dvěma

atomy uhlíku, skupinu kyano nebo fenyl, jestliže Y^1 znamená atom uhlíku,

R^6 znamená atom vodíku nebo pokud Y^1 není atom dusíku, také spolu s R^5 další vazbu,

R^7 znamená atom vodíku nebo pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, také spolu s R^N 1,4-butadienylenovou skupinu,

R^N znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

jednou nebo dvěma fenylovými nebo pyridinyl- skupinami, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

nebo skupinou hydroxy-, nebo methoxy-,

fenylovou skupinu, který může být mono- nebo disubstituována atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, nitro-, methoxy-, ethoxy-, trifluormethyl-, hydroxy- nebo kyano-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, nebo fenylovou skupinou, která je substituována skupinou methylenedioxy-,

skupinu 2-pyridinyl- nebo 4-pyridinyl-,

skupinu amino-, benzoylamino-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, methoxykarbonyl-, ethoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, methylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-methylamino-, N-(methylaminokarbonyl)-N-methylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-(4-fluorfenyl)amino-, N-(methylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, fenylaminokarbonylamino-, [N-fenyl(methylamino)]karbonylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-methylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, benzoylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino- nebo skupinu fenylamino-, která je ve fenylovém kruhu popřípadě

substituována skupinou aminokarbonylamino- nebo methylsulfonylamino-,

skupinu 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1H-indol-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 1,3(2H)-dioxo-1H-izoindol-2-yl-, 1H-benzimidazol-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 2(3H)-oxobenzoxazol-3-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-d]pyrimidin-3-yl-, 2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 2,4-dihydro-5-fenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-dihydro-5-methyl-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 2,5-dioxo-4-fenylimidazolidin-1-yl-, 2,5-dioxo-4-(fenylmethyl)-imidazolidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl-, 1,3-dihydro-4-(4-bifenylyl)-2(2H)oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-(2-naftyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4,5-difenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 4-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-1-yl-, 4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3-d]pyrimidin-3-yl- nebo 2,3-dihydro-4(1H)-oxochinazolin-3-yl-,

přičemž uvedené mono- a bicycklické heterocykly mohou být substituovány na jednom z atomů dusíku methoxykarbonylmethylovou skupinou a/nebo

výše uvedené mono- a bicycklické heterocykly mohou být mono-, di- nebo trisubstituovány v uhlíkové kostře a/nebo na fenylových skupinách obsažených v těchto skupinách atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, trifluormethyl-, methoxy-, hydroxy-, amino-, nitro-, fenyln-, fenylmethyl-, karboxy-, methoxykarbonyl-, ethoxykarbonyl-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, hydroxyethylaminokarbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl- nebo (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a je vyloučena vícenásobná substituce třemi naposledy uvedenými substituenty,

nebo, pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, R^N spolu s R^7 znamená také 1,4-butadienylenovou skupinu,

nebo, pokud Y^1 znamená atom uhlíku, R^N spolu s R^5 včetně skupiny Y^1 znamená také karbonylovou skupinu nebo nasycený nebo jednou nenasycený 5- nebo 6-členný 1,3-diaza-heterocykl,

který v sousedství atomu dusíku může obsahovat v kruhu karbonylovou skupinu,

na jednom z atomů dusíku může být substituován fenylovou skupinou

a pokud je nenasycený, může být dvojná vazba také benzokondenzovaná,

X znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku,

Z znamená methylovou skupinu nebo skupinu $-NR^1$ -, ve které

R^1 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^{11} znamená atom vodíku, skupinu methoxykarbonyl-, ethoxykarbonyl- nebo methyl-,

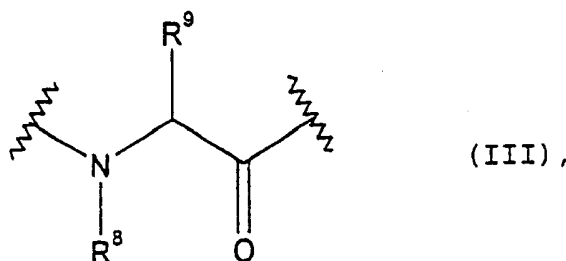
n je 1 a m je 0 nebo

n znamená 0 a m znamená číslo 1,

R^2 znamená skupinu fenylní, 1-naftyl-, 2-naftyl-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1H-indol-3-yl, 2-thienyl-, 3-thienyl-, thiazolyl- nebo alkylthiazolyl- s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu pyridinyl- nebo chinolinyl-,

přičemž uvedené fenylové a naftyllové zbytky mohou být mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, rozvětvenými nebo nerozvětvenými alkylovými skupinami s až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinami vinyl-, allyl-, trifluormethyl-, methylsulfonyloxy-, 2-(dimethylamino)ethoxy-, hydroxy-, kyano-, nitro- nebo amino-, tetrazolyl-, fenylní, pyridinyl-, thiazolyl- nebo furyl- a substituenty mohou být stejné nebo různé, přičemž je vyloučena vícenásobná substituce pěti naposledy uvedenými substituenty,

A znamená vazbu nebo přes karbonylovou skupinu se skupinou $-NR^3R^4$ vzorce I spojený dvojmocný zbytek vzorce



ve kterém

R^8 a R^9 spolu tvoří n-propylenovou skupinu nebo

R^8 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^9 znamená atom vodíku nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

která může být v poloze ω substituována skupinou amino-, methylamino-, dimethylamino-, aminoiminomethylamino- nebo aminokarbonylamino-, přičemž v uvedených substituentech

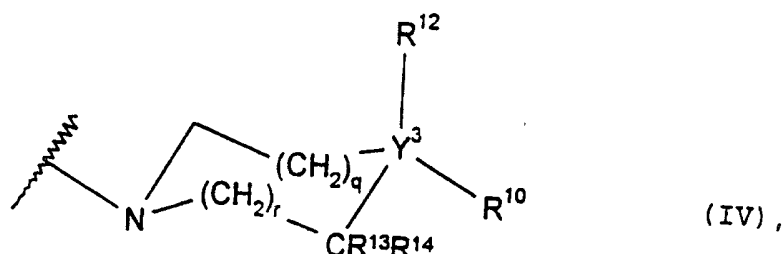
může být nahrazen jeden na atom dusíku připojený atom vodíku ochrannou skupinou, například skupinou fenylmethoxykarbonyl- nebo terc.-butyloxykarbonyl-,

R^3 znamená atom vodíku nebo

v poloze ω popřípadě skupinou amino-, methylamino-, dimethylamino- nebo 4-(1-piperidiny)-1-piperidiny- substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 znamená atom vodíku, skupinu methyl- nebo ethyl-

nebo R^3 a R^4 spolu s přítomným atomem dusíku tvoří zbytek obecného vzorce



ve kterém

Y^3 znamená atom uhlíku, nebo jestliže R^{12} znamená volný elektronový pár, také atom dusíku

r znamená 1,

q znamená 1,

R^{10} znamená atom vodíku, skupinu alkyl-, dialkylamino-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, fenylamino-karbonylamino-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylmethyl-, karboxymethyl- nebo karboxy- nebo cykloalkylovou skupinu s 4 až 7 atomy uhlíku v kruhu,

skupinu benzoyl-, pyridinylkarbonyl-, fenyl-, pyridinyl- nebo diazinyl-, která může být vždy v uhlíkové kostře substituována atomem fluoru, chloru nebo bromu, nebo v alkylovém zbytku

popřípadě hydroxysubstituovanou dimethylaminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,

přes atom dusíku navázanou 1,3-dihydro-2-oxo-2H-imidazolylovou skupinu, která může být na dvojné vazbě kondenzována s benzenovým nebo pyridinovým kruhem,

skupinu 1-pyrrolidiny-, 1-piperidiny-, 4-(dimethylamino)-1-piperidiny-, 4-piperidiny- nebo 4-morfoliny-, přičemž atom dusíku 4-piperidinylové skupiny může být substituován alkanoylovou nebo alkylovou skupinou vždy s 1 až 7 atomy uhlíku, skupinou benzoyl-, methylsulfonyl-, 3-karboxypropionyl-, cyklopropylmethyl-, alkoxykarbonylmethyl- nebo karboxymethyl-, nebo ochrannou skupinou, například fenylmethoxykarbonylovou nebo terc.-butyloxykarbonylovou skupinou, skupinu hexahydro-1H-1-azepiny-, 8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl-, 4-alkyl-1-piperaziny-, hexahydro-4-alkyl-1H-1,4-diazepin-1-yl-, 1-alkyl-4-piperidinylkarbonyl- nebo 4-alkyl-1-piperazinylkarbonyl-,

nebo

R^{10} spolu s R^{12} a Y^3 znamená 5-členný cykloalifatický kruh, ve kterém může být methylenová skupina nahrazena skupinou -NH- nebo -N(CH₃)-,

R^{12} znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 nebo 2 atomy uhlíku, který může být substituován v poloze ω skupinou 1-pyrrolidiny-, 1-piperidiny- nebo 4-methyl-1-piperaziny-,

skupinu methoxykarbonyl- nebo ethoxykarbonyl- nebo kyano,

volný elektronový pár, jestliže Y^3 znamená atom dusíku, a

R^{13} a R^{14} znamená vždy atom vodíku nebo,

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík, přičemž R^{10} je jak definováno výše a R^{13} znamená atom vodíku, nebo

pokud Y^3 je atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík a R^{10} spolu s R^{13} a přítomnou dvojnou vazbou tvoří přes 5-členný kruh kondenzovanou indolovou skupinu,

přičemž všechny uvedené alkylové skupiny stejně jako uvnitř dalších uvedených zbytků přítomné alkylové skupiny obsahují 1 až 3 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery a jejich soli.

Zvláštní podskupinou zvláště výhodných sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

A , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X , Z a m a n jsou jak definováno pro zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I a

R znamená popřípadě na atomu dusíku skupinou methyl- nebo ethyl-substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být v poloze ω

substituována cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

substituována fenylovou skupinou, která může být mono nebo disubstituována atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, nitro-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino- nebo acetylamino-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

nebo substituována skupinou 2-pyrrolyl-, 3-pyrrolyl-, pyridinyl-, 1H-indol-3-yl-, chinolinyl- nebo izochinolinyl-,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery, jejich směsi a jejich soli.

Další uváděnou podskupinou zcela zvláště výhodných sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X , Z a m a n jsou jak definováno pro uvedenou zvláště výhodnou podskupinu,

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-, přičemž uvedené aromatické zbytky mohou být substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, amino- nebo acetylamino-,

nebo skupinou 2-pyrrolyl-, 3-pyrrolyl-, pyridinyl-, 1H-indol-3-yl-, chinolinyl- nebo izochinolinyl-,

a A znamená jednoduchou vazbu,

jejich tautomery, diastereomery, enantiomery, směsi a soli.

Jako zvláště výhodné sloučeniny je možno jmenovat například následující látky:

- (1) 1-[N²-[N-[[[2-(2-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (2) 1-[N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (3) 1-[N²-[N-[[[2-(2,5-dimethoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (4) 1-[N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (5) 1-[N²-[N-[[[2-(2,3-dimethoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (6) 1-[N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (7) 1-[N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-piperidinyl)-piperazin

- (8) 1-[N²-[N-[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (9) 1-[N²-[N-[4-(2-methoxyfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (10) 1-[N²-[N-(4-(3-methoxyfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (11) 1-[N²-[N-[[2-fenylethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (12) 1-[N²-[N-[[[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (13) 1-[N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3-(1-naftyl)-D-alanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (14) 1-[N²-[N-[[[2-(3-hydroxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (15) 1-[N²-[N-[3-(3-methoxyfenyl)-1-oxopropyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (16) 1-[N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]methylamino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (17) 1-[N²-[N-(4-fenyl-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (18) 1-[N²-[N-[4-(2-methylfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-D-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (19) 1-[N²-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (20) 1-[N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dichlor-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (21) 1-[N²-[N-[4-(2-methoxyfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (22) 1-[N²-[N-(4,4-difenyl-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (23) 1-[N²-[N-(4-fenyl-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (24) 1-[N²-[N-[4-(4-fluorfenyl)-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (25) 1-[N²-[N-[4,4-difenyl-2-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (26) 1-[N²-[N-[4-cyklohexyl-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (27) 1-(N²-[N-[4-(4-acetylaminofenyl)-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (28) 1-[N²-[N-[4-(2-methoxyfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dichlor-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (29) 1-[N²-[N-[4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1-piperaziny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (30) 1-[N²-[N-[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (31) 1-[N²-[N-[4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (32) 1-[N²-[N-(4-methyl-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (33) 1-[N²-[N-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (34) 1-[N²-[N-[4-(4-pyridinyl)-2-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (35) 1-[N²-[N-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (36) 1-[N²-[N-[4-(difenylmethyl)-1-piperazinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (37) 1-[N²-[N-[4-(fenylmethyl)-1-piperazinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (38) 1-[N²-[N-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (39) 1-[N²-[N-[4-(ethoxykarbonyl)-1-piperazinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (40) 1-[N²-[N-[[[3-(2-methoxyfenyl)propyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (41) 1-[N²-[N-[[[2-(3-bromfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (42) 1-[N²-[N-[[[2-(3-nitrofenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (43) 1-[N²-[N-[[[2-(3-acetylaminofenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (44) 1-[N²-[N-[[[2-(3-bromfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (45) 1-[N²-[N-[(1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (46) 1-(N²-[N-[[[2-[3-(trifluormethyl)fenyl]ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (47) 1-[N²-[N-[[[2-(3-fluorfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (48) 1-[N²-[N-[4-(2-methoxyfenyl)-2-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-fluorfenyl)-piperazin
- (49) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(2-fenylethyl)amino]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (50) 1-[N²-[N-[4-(2-methoxyfenyl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (51) 1-[N²-[N-[4-(3-methoxyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (52) 1-[N²-[N-[4-(2-methoxyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (53) 1-(N²-[N-[(4-bifenilyl)acetyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (54) 1-[N²-[N-[4-(4-bromfenyl)-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (55) 1-[N²-[N-[4-(1H-indol-3-yl)-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (56) 1-[N²-[N-(4,4-difenyl-1-piperidiny)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (57) 1-[N²-[N-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (58) 1-[N²-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (59) 1-[N²-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (60) 1-[N²-[N-[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (61) 1-[N²-(N-[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (62) 1-[N²-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl]-L-lysyl]-4-(2-pyridiny)-piperazin
- (63) 1-[N²-[N-[[[2-(2-cyklohexyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (64) 1-[N²-[N-[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (65) 1-[N²-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (66) 1-[N²-[N-[4-(aminokarbonyl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (67) 1-[N²-[N-[[[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (68) 1-[N²-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(2-methoxyfenyl)-piperazin
- (69) 1-[N²-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(2-pyridiny)-piperazin
- (70) 1-[N²-[N-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(2-methoxyfenyl)-piperazin
- (71) 1-[N²-[N-(4,4-difenyl-1-piperidiny)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(2-pyridiny)-piperazin

- (72) 1-[N²-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (73) 1-[N²-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-fenylalanyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (74) 1-[N²-[N-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperazinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (75) 1-(N²-[N-[4-(3,5-dichlorfenyl)-1-piperazinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (76) 1-[N²-[N-[4-(2-kyanofenyl)-1-piperazinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (77) 1-[N²-[N-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (78) 1-[N²-[N-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-fenylalanyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (79) 1-[N²-[N-[4-[4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl]-1-piperazinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin
- (80) 1-[N²-[N-[4-(2,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (81) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

- (82) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (83) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (84) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-fenylalanyl]-4-[1-(1-methylethyl)-4-piperidiny]-piperidin
- (85) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-fenylpiperazin
- (86) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-methyl-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-2-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (87) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-methyl-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (88) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5,6-dichlor-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (89) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-3-(methoxykarbonylmethyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (90) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidiny)-piperidin
- (91) 1-[4-amino-2,5-dibrom-N-[[4-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (92) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(benzoylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (93) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(aminokarbonyl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (94) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)piperazin
- (95) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(benzoylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (96) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-methyl-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (97) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-methyl-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (98) 3,5-dibrom-N²-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosinamid
- (99) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-methylpiperazin
- (100) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)piperazin
- (101) 1-(3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl)-4-fenylpiperazin
- (102) 3,5-dibrom-N²-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N,N-diethyl-D-tyrosinamid
- (103) 3,5-dibrom-N²-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N-[(4-(dimethylamino)butyl)-D-tyrosinamid
- (104) 1-(3-brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl)-4-(4-pyridiny)-piperidin

- (105) 1-[3-brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (106) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]piperazin
- (107) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(4-kyano-4-fenyl-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (108) 1-[3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (109) 1-[3,5-dibrom-N-[(4-kyano-4-fenyl-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (110) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin
- (111) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-pyrimidinyl)-piperazin
- (112) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin
- (113) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(pyrazinyl)-piperazin
- (114) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-pyridinyl)piperazin
- (115) 1-[3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin
- (116) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin

- (117) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (118) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(aminokarbonyl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (119) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(pyrazinyl)-piperazin
- (120) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-pyrimidinyl)-piperazin
- (121) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (122) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (123) cis-1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-cyklohexyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin
- (124) trans-1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-cyklohexyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin
- (125) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin
- (126) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (127) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (128) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-fluorfenyl)-piperazin
- (129) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(pyrazinyl)-piperazin

- (130) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-methoxyfenyl)-piperazin
- (131) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-methoxyfenyl)-piperazin
- (132) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin
- (133) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-methoxyfenyl)-piperazin
- (134) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)-piperazin
- (135) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)-piperazin
- (136) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (137) 1-[4-amino-N-[[4-(1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-pi-peridin
- (138) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3(2H)-dioxo-1H-izoindol-2-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)piperidin
- (139) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(2,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)piperazin
- (140) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin

- (141) 2-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (142) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (143) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)piperidin
- (144) 1-[3,5-dibrom-N-[(4'(3'H)-oxospiro[piperidin-4,2'(1'H)-chinazolin]-1-yl)karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (145) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (146) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-3-(4-pyridinyl)alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (147) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin
- (148) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)piperidin
- (149) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (150) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(methoxykarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (151) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(hydroxykarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (152) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

- (153) 1-(3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl)-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (154) 1-(N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (155) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorfenyl)-piperazin
- (156) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-fluorfenyl)-piperazin
- (157) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-fluorfenyl)-piperazin
- (158) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(fenylaminokarbonylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (159) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino]-2-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (160) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(aminokarbonylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (161) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin
- (162) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[2(3H)-oxobenzoxazol-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (163) 2-[N-[[4-(aminokarbonylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (164) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(fenylaminokarbonylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (165) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin

- (166) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(methylaminokarbonylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (167) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminokarbonyl)-methylamino]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (168) 1-[N²-[N-[[4-(aminokarbonylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (169) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(3-pyridiny)-piperazin
- (170) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(3-pyridiny)-piperazin
- (171) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(fenylaminokarbonylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (172) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(fenylaminokarbonylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (173) 1-[2,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)piperidin
- (174) 1-[2,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)piperazin
- (175) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (176) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(methylaminokarbonylamino)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (177) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminokarbonyl)methylamino]-2-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin

- (178) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[N-(methylaminokarbonyl)-methylamino]-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (179) 1-[N²-[N-[[4-(aminokarbonylamino)-1-piperidiny]l]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (180) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-[N-methylaminokarbonyl)methylamino]-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (181) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminokarbonyl)methylamino]-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperidin
- (182) 1-[N²-(3,5-dibrom-N-[[4-[N-(methylaminokarbonyl)amino]-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (183) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-[N-(methylaminokarbonyl)methylamino]-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (184) 1-[N²-[N-[[4-(N-(aminokarbonyl)fenylamino)-1-piperidiny]l]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperidin
- (185) 1-[N-[[4-[N-(aminokarbonyl)fenylamino]-1-piperidiny]l]karbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (186) 1-(N-[[4-[N-(aminokarbonyl)fenylamino]-1-piperidiny]l]karbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin
- (187) 1-[N-[[4-[N-(aminokarbonyl)fenylamino)-1-piperidiny]l]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (188) 1-[N²-[N-[[4-[2(3H)-oxobenzoxazol-3-yl]-1-piperidiny]l]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (189) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1H-indol-3-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin



- (190) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxy-karbonyl)-L-lysyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)piperazin
- (191) 1-[N²-[2,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (192) 1-[N-[[4-[N-(aminokarbonyl)fenylamino]-1-piperidiny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (193) 1-[3-brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-fenylpiperazin
- (194) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-cyklohexyl-4-piperidiny)-piperazin
- (195) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxy-karbonyl)-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (196) 1-[N²-(N-[[4-(2-kyanofenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (197) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (198) 1-[N²-[N-[[4-(2-kyanofenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (199) 1-[3,5-dichlor-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (200) 1-[3,5-dichlor-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (201) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-hydroxy-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (202) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-morfoliny)-piperidin
- (203) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(ethoxykarbonyl)-piperidin
- (204) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(dimethylamino)-piperidin
- (205) 1-[3-brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (206) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-pyrrolidiny)-piperidin
- (207) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(methoxykarbonyl)-4-fenylpiperidin
- (208) 1-[N²-(3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-L-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (209) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-L-tyrosyl]-D-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (210) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-D-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (211) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hydroxykarbonyl)-piperidin
- (212)-1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (213) 1-[N²-(3-brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (214) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidiny)-piperazin



- (215) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-piperidin
- (216) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-piperidin
- (217) 1-(N²-[3-brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (218)-1-[N²-[3-brom-N-[[4-(1,2-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin
- (219) (R)-1-[2-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N-methylamino]-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)-propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (220) (R)-1-[2-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]amino]-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (221) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (222) 3,5-dibrom-N²-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N-[(2-[4-(1-piperidiny)-1-piperidiny]ethyl)-D-tyrosinamid
- (223) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[5-[(4-morfolinyl)karbonyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (224) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[5-[(4-methyl-1-piperaziny]karbonyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

- (225) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (226) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (227) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (228) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)piperidin
- (229) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (230) 1-(4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (231) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (232) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (233) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (234) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (235) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (236) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (237) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (238) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (239) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (240) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin
- (241)-1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (242) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl)-2-2(2H)oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (243) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (244) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin
- (245) (R)-1-[2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]amino]-3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (246) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-(1,3-dihydro-2(2H)oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (247) 1-[N²-[2,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (248) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[(4-[2(3H)-oxobenzoxazol-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)piperazin
- (249) 1-[N-[[4-[N-(aminokarbonyl)fenylamino]-1-piperidiny]-karbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-[(1-piperidiny)methyl]-piperidin
- (250) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)-piperazin
- (251) 1-[N²-[2,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (252) 1-[N²-[2,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-L-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (253) 1-[N²-[2,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (254) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminokarbonyl)fenylamino]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (255) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminokarbonyl)fenylamino]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin

- (256) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl)-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)-piperazin
- (257) 1-[N-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-glycyl)-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (258) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(benzoylaminokarbonylamino)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (259) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(benzoylaminokarbonylamino)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (260) 1-[N-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-β-alanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (261) 1-[N-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-N-methylglycyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (262) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(fenylaminokarbonyl)-fenylamino)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (263) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-[3-(2-thienyl)-D-alanyl]-4-(1-piperidiny)piperidin
- (264) 4-amino-3,5-dibrom-N²-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-N-methyl-N-[3-(4-methyl-1-piperaziny)]propyl]-D-fenylalaninamid
- (265) 1-[N-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-glycyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (266) 1-[N-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-alanyl]-4-(4-pyridiny)]-piperazin
- (267) 1-(N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-([4-[N-(methylaminokarbonyl)fenylamino]-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)]-piperidin
- (268) 1-[N-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-alanyl]-4-(1-piperidiny)]-piperidin
- (269) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinolin-3-yl]-1-piperaziny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)]-piperidin
- (270) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinolin-3-yl]-1-piperaziny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)]-piperazin
- (271) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(methylaminokarbonyl)fenylamino]-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidiny)]-piperidin
- (272) 1-[N²-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-piperidiny)]-piperidin
- (273) 1-[N-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-N-methylglycyl]-4-(1-piperidiny)]-piperidin
- (274) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinoxalin-3-yl]-1-piperaziny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)]-piperazin
- (275) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinoxalin-3-yl]-1-piperaziny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)]-piperidin
- (276) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminokarbonyl)-N-(4-fluorfenyl)amino]-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)]-piperazin

- (277) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-4-methyl-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (278) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-4-methyl-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (279) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[3-dimethylamino)propyl]-piperidin
- (280) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-4-methyl-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (281) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tryptyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (282) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)-piperazin
- (283) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinolin-3-yl)-1-piperaziny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (284) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)-piperazin
- (285) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (286) 3,5-dibrom-N²-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl)-N-[2-(4-methyl-1-piperaziny)ethyl]-D-tyrosinamid
- (287) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin

- (288) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(7,9-dihydro-6,8-dioxo-1H-purin-9-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (289) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (290) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (291) (R,S)-1-[2-(4-amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (292) (R)-1-[3-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)-2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (293) 1-[N⁶-acetyl-N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (294) 1-[N²-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (295) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (296) (R,S)-1-[2-(4-amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (297) (R)-1-[3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-2-[N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

(298) (R)-1-[3-(4-amino-3-bromfenyl)-2-[N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

(299) (R)-1-[3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

(300) (R)-1-[3-(4-amino-3-bromfenyl)-2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

(301) (R)-1-[3-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)-2-[N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

(302) (R,S)-1-[2-(4-amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

(303) 1-[4-amino-N-[[4-[2-(aminokarbonylamino)fenylamino]-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

(304) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

(305) 1-[4-amino-N-[[4-[2-(methylsulfonylamino)fenylamino]-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

(306) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

(307) 1-[4-amino-2,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin

- (308) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidir.
- (309) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (310) 1-[4-amino-N-[[4-[7-(aminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (311) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (312) 1-[4-amino-N-[[4-[7-(aminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (313) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(2-hydroxyethylamino-karbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (314) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (315) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (316) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)-piperazin
- (317) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-fluorfenyl)-piperazin

- (318) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin
- (319) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-fluorfenyl)-piperazin
- (320) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-fluorfenyl)-piperazin
- (321) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (322) trans-1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-2-yl)-1-cyklohexyl]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)piperidin
- (323) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (324) 1-[N-[[4-(5-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (325) 1-[3,5-dibrom-N-[[3-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pyrrolidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (326) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (327) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (328) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-8-methoxy-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]l]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin

- (329) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(4-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (330) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(4-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (331) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(4-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (332) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (333) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (334) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)oxoimidazol-1-yl)-2-piperidiny]karbonyl]-3-(4-pyridinyl)-D,L-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (335) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (336) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (337) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (338) (R)-1-[3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-amino]propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (339) (R)-1-[3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-amino]propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (340) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (341) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-2-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (342) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (343) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (344) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (345) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-2-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (346) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (347) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (348) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-fenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin

- (349) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-fenyl-3(3H)oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (350) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (351) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (352) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (353) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (354) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D,L-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (355) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-fenyl-3(3H)oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (356) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin
- (357) 2-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (358) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

- (359) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (360) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (361) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (362) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (363) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (364) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (365) 1-(N²-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (366) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (367) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (368) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin

- (369) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperazin
- (370) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperazin
- (371) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-ethyl-4-piperidiny)-piperazin
- (372) 4-(1-acetyl-4-piperidiny)-1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-piperidin
- (373) 1-[4-amino-N-[[4-(6-brom-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (374) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-methyl-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (375) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-nitrofenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (376) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (377) 1-[4-amino-N-[[4-[4-(3-bromfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (378) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxy-karbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin

- (379) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorfenyl)-piperazin
- (380) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-fluorfenyl)-piperazin
- (381) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(3-pyridiny)piperazin
- (382) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(3-pyridiny)-piperazin
- (383) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(3-pyridiny)-piperazin
- (384) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyrimidiny)-piperazin
- (385) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(3-pyridiny)-piperazin
- (386) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)-piperazin
- (387) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2-pyridiny)-piperazin
- (388) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(2pyridiny)-piperazin
- (389) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(fenylaminokarbonylamino)-piperidin

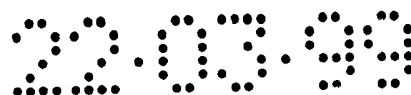
- (390) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (391) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (392) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[4-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (393) 4-kyano-1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-fenylpiperidin
- (394) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin
- (395) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin
- (396) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin
- (397) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin
- (398) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (399) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (400) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (401) 2-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pyrido[4,3-b]-indol

- (402) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (403) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (404) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-ethylfenyl)-piperazin
- (405) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin
- (406) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (407) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxchinolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (408) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)fenyl]-piperazin
- (409) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)fenyl]-piperazin
- (410) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorbenzoyl)-piperidin
- (411) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-kyano-4-fenylpiperidin
- (412) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorfenyl)-piperidin
- (413) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(hexahydro-1-methyl-4-pyridinyl)-karbonyl]-piperazin

- (414) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[3-(dimethylamino)-propyl]-piperazin
- (415) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[3-(dimethylamino)propyl]-piperazin
- (416) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinył)-piperidin
- (417) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinył)-piperidin
- (418) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]D-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)piperazin
- (419) 1-[N-[4-[[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]-karbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin
- (420) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinył)-piperidin
- (421) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[7-(hydroxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinył)-piperidin
- (422) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (423) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[7-(hydroxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (424) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methylaminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (425) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-morfolinyl)-piperidin
- (426) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(dimethylamino)-piperidin
- (427) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-pyrrolidinyl)-piperidin
- (428) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-2-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-morfolinyl)-piperidin
- (429) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(dimethylamino)-piperidin
- (430) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-[(4-methyl-1-piperaziny)]karbonyl]-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (431) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,5-dioxo-4-fenylimidazolidin-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (432) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(2,5-dioxo-4-fenylimidazolidin-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (433) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2,5-dioxo-4-(fenylmethyl)imidazolidin-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (434) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[2,5-dioxo-4-(fenylmethyl)imidazolidin-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (435) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-pyrrolidinyl)-piperidin
- (436) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin

- (437) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin
- (438) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-cyklohexylpiperazin
- (439) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-cyklohexylpiperazin
- (440) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (441) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (442) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (443) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin
- (444) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (445) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (446) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin



- (447) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (448) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (449) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (450) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-N-methyl-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (451) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (452) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (453) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin
- (454) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (455) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (456) 1-[3,4-dichlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (457) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (458) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (459) (R,S)-1-[2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl)-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (460) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-cykloheptylpiperazin
- (461) 1-[3,5-dibrom-N-((4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl)-D-tyrosyl]-4-cyklopentylpiperazin
- (462) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-4-methoxy-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (463) 1-[3,5-bis-(trifluormethyl)-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (464) 1-[3,5-bis-(trifluormethyl)-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (465) 1-[3,5-bis-(trifluormethyl)-N-([4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl)-D,L-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (466) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-bifenylyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (467) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(2-naftyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (468) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(2-naftyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (469) 1-[3-brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (470) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-bifenilyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (471) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3-(4-bifenilyl)-D,L-alanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (472) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-bifenilyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (473) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(2-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (474) 2-[4-amino-2,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(2-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (475) 1-[3,5-bis-(trifluormethyl)-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (476) 1-[3,5-bis-(trifluormethyl)-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin
- (477) 1-[3,4-dichlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)piperazin

- (478) 1-[3-brom-N-([4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (479) 1-[3-brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (480) 1-[3-brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (481) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3,4-dichlorfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-2-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (482) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3,4-dichlorfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (483) 1-[4-amino-N-[[4-[4-(3-chlorfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-2-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (484) 1-(4-amino-N-[[4-[4-(3-chlorfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (485) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-benzoyl-4-piperidiny)-piperidin
- (486) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidiny)-piperidin
- (487) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[1-(3-karboxy-1-oxopropyl)-4-piperidiny]-piperidin

- (488) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-hexyl-4-piperidiny)-piperidin
- (489) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-cyklopropylmethyl-4-piperidiny)-piperidin
- (490) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-fenyl-3(3H)-oxo-2,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (491) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-fenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (492) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-fenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin
- (493) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[1-(ethoxykarbonylmethyl)-4-piperidiny]-piperidin
- (494) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[1-(karboxymethyl)-4-piperidiny]-piperidin
- (495) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4,5-difenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (496) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[(4-pyridiny)karbonyl]-piperazin
- (497) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin

- (498) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin
- (499) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin
- (500) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperidinyl]karbonyl]-piperazin
- (501) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(1-methyl-1-piperaziny)]piperidin
- (502) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin
- (503) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin
- (504) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[(4-methyl-1-piperaziny)]karbonyl]-piperidin
- (505) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin
- (506) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (507) 1-(3-chlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D,L-fenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (508) (R,S)-1-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (509) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3-bromfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin
- (510) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin
- (511) 1-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3-methoxy-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (512) 1-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3-methoxy-D,L-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (513)-1-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3-methoxy-D,L-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (514) 1-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3-methoxy-D,L-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin
- (515) 1-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3-methoxy-D,L-fenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (516) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-L-tyrosyl]-D-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (517) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-D-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (518) 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-L-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (519) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-hydroxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (520) 1-[4-amino-N-[[4-[4-[3,5-bis-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (521) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-piperidiny)-piperidin
- (522) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidiny)-piperidin
- (523) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-4-(methylsulfonyloxy)-D-fenylalanyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidiny]-piperidin
- (524) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidiny]-piperidin
- (525) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(cyklopropylmethyl)-4-piperidiny]-piperidin
- (526) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(hydroxykarbonylmethyl)-4-piperidiny]-piperidin
- (527) 1-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3-(2-methyl-4-thiazolyl)-D,L-alanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (528) 1-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3-(2-methyl-4-thiazolyl)-D,L-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (529) (R,S)-1-[2-[(1-naftyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (530) (R,S)-1-[2-[(1-naftyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (531) (R,S)-1-[2-[(3-methoxyfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (532) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-3-ethenyl-D,L-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (533) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido-[3,4-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (534) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (535) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (536) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (537) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (538) (R,S)-1-[2-[(1-naftyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (539) (R,S)-1-[2-[(1-naftyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (540) (R,S)-1-[2-[(1-naftyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (541) (R,S)-1-[2-[(3-ethoxyfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (542) (R,S)-1-[2-[(3-ethoxyfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (543) (R,S)-1-[2-[(3-ethoxyfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (544) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(1-methylethoxy)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (545) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(1-methylethoxy)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (546) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(1-methylethoxy)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (547) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (548) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (549) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (550) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-[2-(dimethylamino)ethoxy]fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (551) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)karbonyl]-piperidin
- (552)-1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)-1-piperazinyl]-piperidin
- (553) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[4-(1-oxoethyl)-1-piperazinyl]-piperidin
- (554) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)-1-piperazinyl]-piperidin
- (555) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[4-(1-oxoethyl)-1-piperazinyl]-piperidin
- (556) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)karbonyl]-piperazin
- (557) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)karbonyl]-piperazin

- (558) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(4-pyridiny]karbonyl]-piperazin
- (559) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (560) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]fenyl]-piperazin
- (561) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]fenyl]-piperazin
- (562) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(1-methyl-4-piperaziny]karbonyl]-piperazin
- (563) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(1-methyl-4-piperaziny]karbonyl]-piperazin
- (564) 1-[4-amino-N-[(4-amino-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (565) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidiny]-piperidin
- (566) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidiny]-piperidin
- (567) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin
- (568) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinolin-3-yl]-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidiny]-piperidin

- (569) 1-(3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxchinolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin
- (570) 1-[N2-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(2-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (571) 1-[N2-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin
- (572) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (573) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin
- (574) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (575) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin
- (576) 1-[N2-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin
- (577) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin
- (578) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dibromfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin

- (579) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibromfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (580) 1-[N2-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (581) 1-(N2-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (582) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3-dihydro-4(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (583) 1-[N2-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (584) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (585) 1-[4-amino-N-[[4-[4-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (586) 1-[4-amino-N-[[4-[4-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin
- (587) 1-[N2-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-tryptyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (588) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-Dtryptyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin

- (589) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (590) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (591) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3,4-difluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (592) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3,4-difluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (593) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(ethoxykarbonyl)-piperidin
- (594) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(ethoxykarbonylmethyl)-piperidin
- (595) (R,S)-2-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-6-methyl-2,6-diazaspiro[3,4]oktan
- (596) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(hydroxykarbonylmethyl)-piperidin
- (597) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (598) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

- (599) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-(ethoxykarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (600) (R,S)-1-[4-[4-(aminokarbonylamino)-1-piperidinyl]-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (601) (R,S)-1-[4-[4-(aminokarbonylamino)-1-piperidinyl]-2-(ethoxykarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (602) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (603) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-karboxypiperidin
- (604) (R,S)-2-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (605) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[4-fluor-3-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (606) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[4-fluor-3-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (607) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-fenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (608) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

- (609) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (610) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin
- (611) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin
- (612) (R,S)-1-[2-[(4-amino-3,5-dibromfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (613) 1-[3-chlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (614) 1-[3-chlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (615) 1-[3-chlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(cyklopenty)-piperazin
- (616) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3-methylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (617) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[3-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin
- (618) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[3-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin

- (619) 1-[3-brom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (620) 1-[3-kyano-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-2-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)piperidin
- (621) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3-methyl-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (622) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-3-methyl-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (623) 1-[3-methyl-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]-pyrimidin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (624) 1-[N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3-methyl-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (625) 1-[N-[[4-[1,3-dihydro-4-[(3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3-methyl-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (626) 1-[3-brom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[(3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (627) 1-[3-brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (628) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[3-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (629) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (630) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (631) (R,S)-4-(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)-4-oxo-2-[[3-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]-N-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-butanamid
- (632) 1-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (633) 1-[3-brom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-2-piperidinyl]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (634) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(2-naftyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (635) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[2-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxo-butyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (636) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-3-nitro-D,L-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (637) (R,S)-1-[2-[(4-amino-3,5-dibromfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (638) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[2-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

- (639) (R,S)-1-[2-[[3,5-bis-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (640) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,4-dimethoxyfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (641) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(2-nafty)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (642) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-piperidiny]-2-[(3,4-dimethoxyfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (643) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-piperidiny)-piperidin
- (644) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (645) (R,S)-1-[2-[(3-bromfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (646) (R,S)-1-[2-[(3-bromfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (647) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[3-(1-propen-3-yl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin
- (648) (R,S)-1-[2-[3-(bifenylyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

- (649) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(pyridinyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (650) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(2-thiazolyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (651) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(2-furyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (652) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-propylfenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (653) (R,S)-1-[4-(2,4-dihydro-5-fenyl-3(3H)-oxotriazol-2-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (654) (R,S)-1-(4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl)-2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (655) (R,S)-1-[2-[(4-chinolinyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (656) (R,S)-1-[2-[(4-chinolinyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (657) 1-[2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin(směs diastereomerů)
- (658) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dibromfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

- (659) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dibromfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (660) (R,S)-1-[2-[(4-chinolinyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (661) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (662) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylfenyl)methyl]-2,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (663) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (664) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (665) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-2-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (666) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (667) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1-naftyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (668) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1-naftyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)-piperidin

- (669) (R,S)-1-[2-[3,5-dibrom-4-methylfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]fenyl]-piperazin
- (670) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[4-(1,1-dimethylethyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin
- (671) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[4-(1,1-dimethylethyl)fenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperaziny)-piperidin
- (672) (R,S)-1-[2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl)-4-[4-(dimethylamino-methyl)fenyl]-piperidin

a jejich soli.

Sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí v podstatě známými způsoby, přičemž se používají zvláště postupy odvozené z publikace Peptidchemie (viz např. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, díl 15/2). Jako ochranné skupiny aminoskupin je možno použít skupiny popsané Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, díl 15/1, přičemž výhodné jsou urethanové ochranné skupiny, jako například fluorenylmethoxykarbonyl-, fenylmethoxykarbonyl- nebo terc.-butoxykarbonyl. Pro zabránění vedlejším reakcím je možno popřípadě dodatečně chránit zbytky R² a/nebo A sloučenin obecného vzorce I nebo jejich meziproductů vhodnými ochrannými skupinami (viz např. G.B. Fields a další, Int. J. Peptide Protein Res. 35, 161 (1990); T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis). Jako příklady takových aminokyselin chráněných v postranních řetězcích je možno uvést například Arg(NO₂), Arg(Mtr), Arg(di-Z), Arg(Pmc), Lys(Boc), Lys(Z), Orn(Boc), Orn(Z), Lys(Cl-Z), které jsou, popřípadě ve formě derivátů, zpravidla obchodně dostupné. Přitom je třeba dbát zejména

na to, že se pro ochranu α -aminoskupiny a aminoskupiny postranních řetězců používá tzv. ortogonální kombinace ochranných skupin, například:

<u>Ochrana dusíku (postranní řetězec)</u>	<u>Ochrana N^{α}</u>
p-toluensulfonyl	fenylmethoxykarbonyl
	terc.-butyloxykarbonyl
fenylmethoxykarbonyl	(4-methoxyfenyl)methoxykarbonyl
	terc.-butoxykarbonyl
	adamantyloxykarbonyl
	bifenylylizopropoxykarbonyl
	izonikotinoyloxykarbonyl
	o-nitrofenylsulfenyl
	formyl
terc.-butoxykarbonyl	fenylmethoxykarbonyl
	p-toluensulfonyl
	o-nitrofenylsulfenyl
	o-nitrofenylsulfenyl
	bifenylylizopropoxykarbonyl
	9-fluorenylmethoxykarbonyl
acetyl, trifluoracetyl, formyl, (2-chlorfenyl)- methoxykarbonyl, (4-chlorfenyl)- methoxykarbonyl, 4-(nitrofenyl)- methoxykarbonyl, ftaloyl	terc.-butyloxykarbonyl

Na místo chránění aminoskupin v postranních řetězcích je možno použít v postranních řetězcích zvláště skupinami nitro nebo kyano substituované aminokyseliny, popřípadě jejich deriváty, jako například 5-kyannorvalin.

Bázické funkční skupiny v postranním řetězci α -aminokyselin, které nejsou běžně dostupné, které jsou například charakterizovány

skupinami (aminoiminomethyl)-, mohou být chráněny stejným způsobem, jak je známo pro ochranu postranních řetězců argininu a jeho derivátů (viz také M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag, 1988, str. 94 - 97); jako ochranné skupiny skupiny (aminomethyl)- jsou zvláště vhodné skupiny p-toluensulfonyl-, mesitylsulfonyl- (Mts-), methoxytrimethylfenylsulfonyl- (Mtr-), 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl- (Pmc-), pentachlorfenoxycarbonyl- a ochranná skupina nitro-.

Pro provedení vhodných vazeb se používají způsoby známé z chemie peptidů (viz např. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, díl 15/2). S výhodou se používají zvláště karbodiimidy, jako například dicyklohexylkarbodiimid (DCC), diizopropylkarbodiimid (DIC) nebo ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid, O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (HBTU) nebo - tetrafluorborát (TBTU) nebo 1H-benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-fosfoniumhexafluorofosfát (BOP). Přídavkem 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) nebo 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazinu (HOOBt) může být v případě potřeby navíc potlačena racemizace, popřípadě může být zvýšena rychlost reakce. Reakce se provádějí obvykle v ekvimolárních podílech reakčních složek a reakčních činidel v rozpouštědlech, jako je dichlormethan, tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylformamid (DMF), dimethylacetamid (DMA), N-methylpyrrolidon (NMP) nebo jejich směsích při teplotách v rozmezí -30 až +30 °C, s výhodou -20 až +20 °C. Pokud je to nutné, je výhodná jako dodatečná pomocná báze N-ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünigova báze).

Jako další možný způsob reakcí pro provedení syntézy sloučenin obecného vzorce I by bylo možno použít tzv. „anhydridový způsob“ (viz také M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, str. 58 - 59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, str. 21 - 27). Výhodný bude „směsný anhydridový způsob“ ve variantě podle Vaughana (J.R. Vaughan Jr, J.

Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), při kterém se získá při použití izobutylesteru kyseliny chloruhličité v přítomnosti bází, jako například 4-methylmorfolin nebo 4-ethylmorfolin, směsný anhydrid k reakci použitelné, popřípadě N²-chráněné α -aminokyseliny a monoizobutylesteru kyseliny chloruhličité. Výroba tohoto směsného anhydridu a reakce s aminy probíhá v jediné reakční nádobě za použití výše uvedeného rozpouštědla a při teplotách mezi -20 a +20 °C, zvláště 0 až +20 °C.

Popřípadě v postranních řetězcích parciálních struktur α -aminokyselin přítomné ochranné skupiny se po výstavbě N- a C-koncových substituovaných derivátů aminokyselin na závěr odštěpí vhodnými reakčními činidly známými rovněž z literatury, a to arylsulfonylové a hetarylsulfonylové ochranné skupiny s výhodou acidolyticky, tzn. účinkem silných kyselin, s výhodou kyseliny trifluoroctové, ochranné skupiny nitro- a arylmethoxykarbonyl-hydrogenolyticky, například vodíkem v přítomnosti paladiové černi a s použitím ledové kyseliny octové jako rozpouštědla. Pokud substrát obsahuje funkční skupiny citlivé vůči hydrogenolýze, například atomy halogenu jako chlor, brom nebo jod, fenylnmethanolovou nebo hetarylmethanolovou funkční skupinu nebo jinou vazbu benzyloheteroatom, zvláště vazbu benzylokyslík, dosáhne se odštěpení nitroskupiny také nehrogenolyticky, například směsí zinek/2N kyselina trifluoroctová (viz také A. Turan, A. Patthy a S. Bajusz, Acta Chim. Acad. Sci. Hung, Tom. 85 (3), 327 - 332 [1975]; C. A. 83, 206526y [1975]), chloridem zinečnatým v 60 % vodné kyselině mravenčí (viz také SUNSTAR KK, JA-A-3271-299), zinkem v přítomnosti kyseliny octové (viz také A. Malabarba, P. Ferrari, G. Cietto, R. Pallanza a M. Berti, J. Antibiot. 42 (12), 1800 - 1816 (1989)) nebo nadbytečným vodným 20 % chloridem titanitým ve vodném methanolu a v přítomnosti vodného amoniumacetátového pufru při 24 °C (viz také R. M. Freidinger, R. Hirschmann a D. F. Veber, J. Org. Chem. 43 (25), 4800 - 4803 [1978]).

V postranním řetězci α -aminokyseliny popřípadě přítomné prekurzorové funkční skupiny je možno stejným způsobem dodatečně převést hydrogenolýzou na žádané aminové funkční skupiny; nitroalkylové skupiny přitom poskytují za běžných podmínek aminoalkylové skupiny, kyanová skupina přechází v aminomethylovou skupinu. Nitrilové funkční skupiny mohou být namísto toho redukovány také v přítomnosti selektivních komplexních hydridů působením na kritické funkční skupiny, zvláště amidové skupiny přítomné v molekule (viz také J. Seyden-Penne, "Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis", VCH Publishers Inc., 1991, str. 132ff.), například borohydridem sodným v methanolu a v přítomnosti chloridu kobaltnatého, borohydridem sodným v tetrahydrofuranu v přítomnosti kyseliny trifluoroctové nebo tetrakis-(n-butyl)-borohydridem amonným v dichlormethanu; je také možná redukce alifatických nitroskupin na primární aminové skupiny borohydridem sodným v přítomnosti chloridu zinečnatého nebo acetylacetonátu měďnatého, aniž by byly napadeny karboxamidové skupiny přítomné ve sloučeninách typu I (viz také J. Seyden-Penne, tamtéž, str. 137ff.).

Pro výrobu sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou zvláště vhodné například následující způsoby:

a) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou se 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl, 2-naftyl nebo bifenylyl,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-

d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být mono- nebo disubstituovány vždy v poloze 4- a/nebo 5- nebo v poloze 5- a/nebo 6- nižšími alkylovými skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem, skupinami fenyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom uhlíku připojeným 5-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry nebo vedle atomu dusíku obsahuje atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

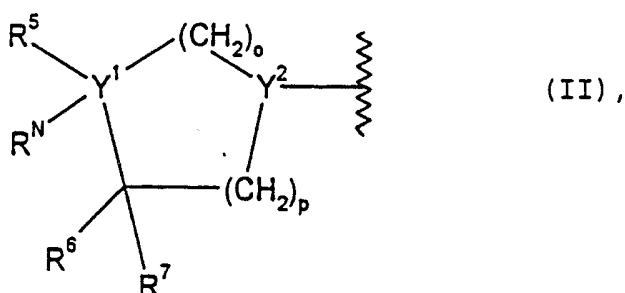
nebo přes atom uhlíku připojeným 6-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje 2 nebo 3 atomy dusíku,

přičemž jak na uvedené 5-členné, tak i na 6-členné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina, a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku, 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo

trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl, cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, nitro-, alkoxy-, fenylo-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonyl-alkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamin-, propionylamin-, benzoyl-, benzoylamin-, benzoylmethylamin-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamin- a benzoylmethylamin mohou být samy navíc ve fenylové části substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu a alkylovou, trifluormethylovou, aminovou nebo acetylaminovou skupinou,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

skupiny R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno výše, Y^2 znamená CH-skupinu a

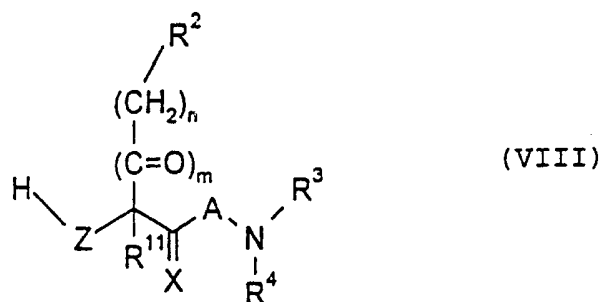
Z znamená skupinu NR^1 -, přičemž R^1 je jak definováno výše:

Reakce karboxylových kyselin obecného vzorce VII,



ve kterých R je jak definováno výše,

se sloučeninami obecného vzorce VIII,



ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m a n mají výše uvedené významy, a

Z znamená skupinu NR^1 -, přičemž R^1 je jak definováno výše, a

v případě potřeby následné odštěpení ochranných skupin nebo modifikace prekurzorových funkčních skupin výše popsáním způsobem.

Reakce se provádí s použitím způsobů známých z chemie peptidů popisovaných výše, zvláště za použití DCC, DIC, HBTU, TBTU nebo BOP jako činidel, nebo směsnou anhydridovou metodou.

b) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I ve kterých R je jak definováno v části a), Z znamená skupinu NR^1 - a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m a n jsou jak definováno výše:

Reakce sloučenin obecného vzorce IX,



ve kterém

R je jak definováno v části a) a

Nu znamená odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu, jako je atom chloru, bromu nebo jodu, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části, atomy chloru nebo bromu, skupinami methyl- nebo nitro- mono-, di- nebo trisubstituované skupiny fenylsulfonyloxy- nebo naftylsulfonyloxy-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, skupinu 1H-imidazol-1-yl-, jednou nebo dvěma methylovými skupinami v uhlíkové kostře substituovanou skupinu 1H-pyrazol-1-yl-, skupinu 1H-1,2,4-triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-triazol-1 yl, 1H-

se sloučeninami obecného vzorce VIII,



$R^2, R^3, R^4, R^{11}, A, X, m$ a n jsou jak definováno výše a

a v případě potřeby následné odštěpení ochranných skupin nebo modifikace prekurzorových funkčních skupin výše popsaným způsobem.

Reakce probíhá za podmínek podle autorů Schotten-Baumann nebo Einhorn, tzn., že se složky nechají reagovat v přítomnosti alespoň jednoho ekvivalentu pomocné báze při teplotách mezi $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$, a popřípadě v přítomnosti rozpouštědel. Jako pomocné báze přicházejí v úvahu s výhodou hydroxidy alkalických kovů a alkalických zemin, například hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, alkalické uhličitany, například uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán cesný, alkalické octany, například octan sodný nebo draselný a terciární aminy, například pyridin, 2,4,6-trimethylpyridin, chinolin, triethylamin, N-ethyl-diizopropylamin, N-ethyl-dicyklohexylamin, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan nebo 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, jako rozpouštědla mohou být použity například dichlormethan,

tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-pyrrolidon nebo jejich směsi; pokud se jako pomocné báze používají hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, alkalické uhličitany nebo alkalické octany, může být v reakční směsi jako pomocné rozpouštědlo použita také voda.

c) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

R znamená na atomu dusíku popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

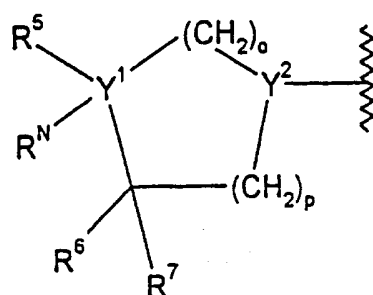
pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo

obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny, a

přičemž výše pro substituci alkylové části alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetyl-amino-, propionyl-amino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být navíc samy substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetyl-amino-,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno výše,

Y^2 znamená atom dusíku a

Z znamená skupinu NR^1 -, přičemž R^1 je jak definováno výše:

Reakce aminů obecného vzorce X ,



ve kterém

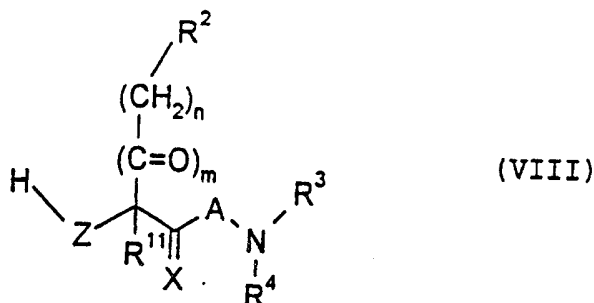
R je jak definováno výše, s deriváty kyseliny uhličitě obecného vzorce XI ,



ve kterém

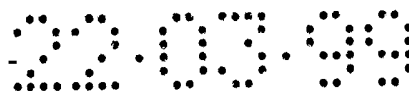
X^1 znamená nukleofugní skupinu, s výhodou 1H-imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-triazol-1-yl-, trichlormethoxy- nebo 2,5-dioxopyrrolidin-1-yloxy-,

a se sloučeninami obecného vzorce $VIII$,



ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A , X , m a n jsou jak definováno výše a



Z znamená skupinu NR^1 -, přičemž R^1 je jak definováno výše,

a pokud je třeba, následné odštěpení ochranných skupin nebo modifikace prekurzorových funkčních skupin výše uvedeným způsobem.

V podstatě dvoustupňové reakce se zpravidla provádějí v jediné reakční nádobě, a to s výhodou takovým způsobem, že se v prvním stupni přivede do reakce jedna z obou složek X nebo VIII s ekvimolárními množstvími derivátu kyseliny uhličité obecného vzorce XI ve vhodném rozpouštědle při nižší teplotě, potom se přidají alespoň ekvimolární množství jiných složek VIII nebo X a reakce se ukončí při vyšší teplotě. Reakce s bis-(trichlormethyl)-karbonátem se provádí s výhodou v přítomnosti alespoň dvou ekvivalentů (vztaženo na bis-(trichlormethyl)-karbonát) terciární báze, jako je například triethylamin, N-ethyl-diizopropylamin, pyridin, 1,5-diazabicyklo(4,3,0)non-5-en, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan nebo 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en. Jako rozpouštědla, která by měla být bezvodá, přicházejí v úvahu například tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon nebo acetonitril, při použití bis-(trichlormethyl)-karbonátu jako karbonylové složky se s výhodou používají bezvodé chlorované uhlovodíky, například dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo trichlorethylen. Reakční teploty jsou v prvním reakčním stupni mezi -30 a $+25$ °C, s výhodou -5 a $+10$ °C, ve druhém reakčním stupni mezi $+15$ °C a teplotou varu použitého rozpouštědla, s výhodou mezi $+20$ °C a $+70$ °C (viz také H. A. Staab a W. Rohr, "Synthesen mit heterocyklischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, díl V, str. 53 - 93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr, 1967; P. Majer a R. S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937 - 1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara a H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569 - 4572 (1983)).

d) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých je se skupinami R a Z spojená karbonylová skupina s karbonylovou skupinou močoviny, přičemž karbonylová skupina močoviny má v sousedství alespoň jednu skupinu NH-, a ve kterých

R znamená popřípadě na atomu dusíku navíc alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylnmethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

skupinou cykloalkyl s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma skupinami fenyl, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

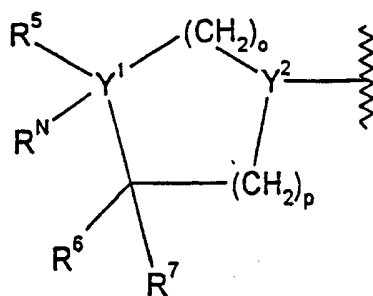
skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylové části alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenylyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenylyl-, fenylylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být navíc samy substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-,

nebo zbytek vzorce



ve kterém



R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno výše a Y^2 znamená atom dusíku,

Z znamená skupinu NR^1 a

R^1 znamená atom vodíku, nebo pokud R znamená na dusíku nesubstituovanou a nerozvětvenou, v poloze ω popřípadě substituovanou alkylaminoskupinu, také skupinu alkyl- nebo fenylalkyl-:

Reakce aminů obecného vzorce X' ,



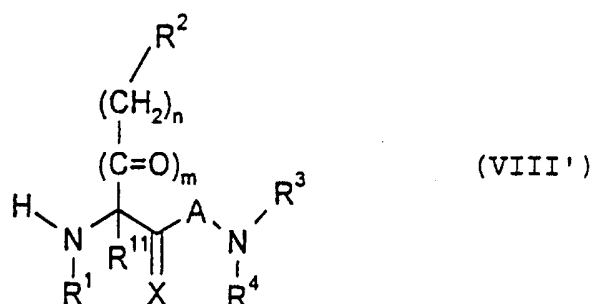
ve kterém

R je jak definováno výše, s deriváty kyseliny uhličitě obecného vzorce XI' ,



ve kterých

X^2 znamená skupinu fenoxý-, jestliže X^3 znamená (1H)-1,2,3,4-tetrazol-1-ylový zbytek, skupinu 4-nitrofenoxý-, jestliže X^3 znamená 4-nitrofenoxý-skupinu, a atom chloru, jestliže X^3 znamená 2,4,5-trichlorfenoxý-skupinu, a se sloučeninami obecného vzorce $VIII'$,



ve kterých

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, A, m a n jsou jak definováno výše a

R^1 znamená atom vodíku, nebo pokud R znamená na atomu dusíku nesubstituovanou a nerozvětvenou, popřípadě v poloze ω substituovanou alkylaminoskupinu, také alkylovou nebo fenylalkylovou skupinu, a

v případě potřeby následné odštěpení ochranných skupin nebo modifikaci prekurzorových funkčních skupin výše popsaným způsobem.

Reakce jsou v principu dvoustupňové, přičemž jako meziprodukt se tvoří urethany, které mohou být izolovány. Reakce však také mohou být prováděny v jedné reakční nádobě. S výhodou se přivádí do reakce v prvním stupni jedna ze dvou složek X' nebo $VIII'$ s ekvimolárními množstvími derivátů kyseliny uhličitě obecného vzorce XI' ve vhodném rozpouštědle při nižší teplotě, potom se přidá alespoň ekvimolární množství dalších složek $VIII'$ nebo X' a reakce se ukončí při zvýšené teplotě. Reakce se s výhodou provádí v bezvodých rozpouštědlech, například v tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethylformamidu, dimethylacetamidu, N-methyl-2-pyrrolidonu, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinonu, acetonitrilu nebo v bezvodých chlorovaných uhlovodících, jako je například dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo trichlorethylen. Reakční teploty jsou pro první reakční stupeň mezi -15 a $+40$ °C, s výhodou -10 a $+25$ °C, pro druhý reakční stupeň mezi $+20$ °C a teplotou varu použitých rozpouštědel, s výhodou mezi $+20$ °C a 100 °C (viz také R. W. Adamiak a J. Stawinski, Tetrahedron Letters 1977, 22, 1935 - 1936; A. W. Lipkowski, S. W. Tam a P. S. Portoghese, J. Med. Chem. 9, 1222 - 1225 (1986); J. Izdebski a D. Pawlak, Synthesis 1989, 423 - 425).

e) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých Z znamená skupinu NH a

R znamená na atomu dusíku popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou

nerozvětvenou alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

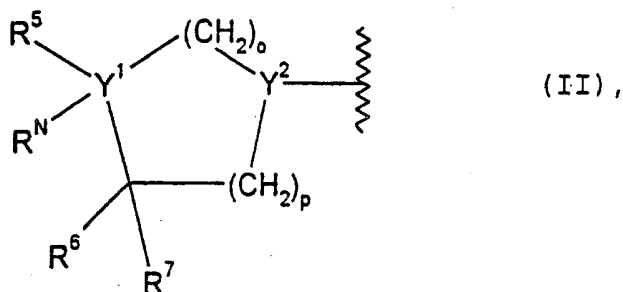
pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické

heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny, a

přičemž výše pro substituci alkylových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být v uhlíkové kostře navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionyl-amino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, amino-karbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluor-methylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být navíc samy substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-,

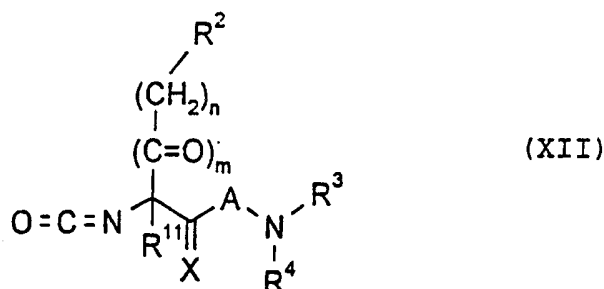
nebo zbytek vzorce



ve kterém

R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno výše a Y^2 znamená atom dusíku:

Reakce izokyanátů obecného vzorce XII,



ve kterém

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^{11}, \text{A}, \text{X}, m$ a n jsou jak definovány výše,

s aminy obecného vzorce X,



ve kterém

R je jak definováno výše a pokud je nutné, následným odštěpením ochranných skupin nebo reakcí prekurzorových funkčních skupin výše popsanými způsoby.

Reakce se provádí při teplotách mezi 0 °C a 150 °C, s výhodou mezi 20 °C a 100 °C, a popřípadě v přítomnosti bezvodého rozpouštědla, například tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu, dimethylformamidu, dimethylacetamidu, N-methyl-2-pyrrolidonu nebo 1,3-dimethyl-2-imidazolidinonu nebo jejich směsí.

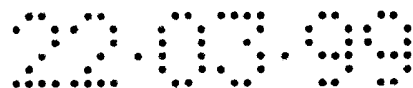
f) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R znamená nerozvětvenou, na atomu dusíku nesubstituovanou alakylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-



2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž všechny výše pro substituci alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navíc v uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-,

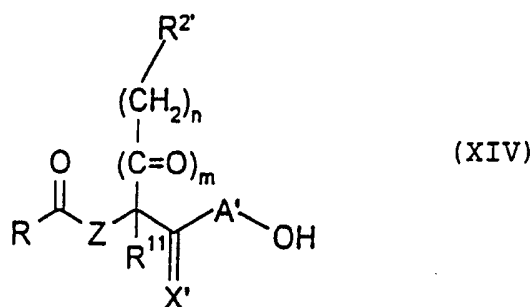
Reakce se provádí při teplotách mezi 0 a 150 °C, s výhodou při teplotách mezi 20 a 100 °C, a popřípadě v přítomnosti bezvodého rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan,

dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon nebo 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon.

g) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R, Z, R², R³, R⁴, R¹¹, A, m a n mají výše uvedené významy a X je jak definováno výše, pokud A neznámá vazbu, nebo znamená atom kyslíku, pokud A znamená jednoduchou vazbu:

Reakce karboxylových kyselin obecného vzorce XIV,



ve kterých

R, Z, R¹¹, m a n jsou jak definováno výše,

R² má význam již dříve definovaný pro R² nebo znamená R² substituovaný některým z výše uvedených ochranných zbytků,

A' má význam uvedený dříve pro skupinu A nebo, pokud A znamená dvojmocný zbytek aminokyseliny, nese v postranním řetězci popřípadě prekurzorový zbytek pro skupinu R⁹, například kyanopropylový zbytek, se sloučeninami obecného vzorce XV,



ve kterých R³ a R⁴ je jak definováno výše,

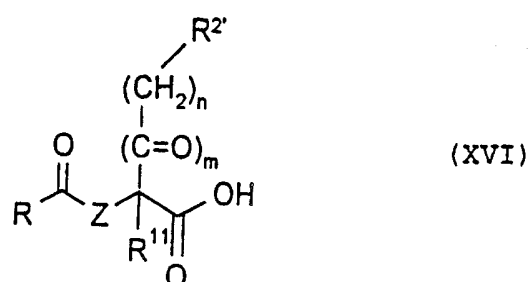
a pokud je nutné, následné odštěpení ochranných skupin nebo modifikace prekurzorových funkčních skupin výše uvedenými způsoby.

Reakce se provádí způsoby popsány výše známými z chemie peptidů, jako činidla se používají zvláště DCC, DIC, HBTU, TBTU nebo BOP nebo metodou směsných anhydridů.

Jestliže je použita výchozí sloučenina XIV enantiomerně čistá, musí se počítat při reakčním kroku s částečnou, při použití triethylaminu jako pomocné báze a dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo N-methyl-pyrrolidonu jako rozpouštědla popřípadě také s kvantitativní racemizací C-koncové aminokyseliny.

h) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých X znamená atom kyslíku:

Reakce karboxylových kyselin obecného vzorce XVI,



ve kterých

R, Z, R¹¹, m a n jsou jak definováno výše a R² má buď pro R² uvedené významy nebo znamená zbytek R² substituovaný některou z výše uvedených ochranných skupin,

se sloučeninami obecného vzorce XVII,



ve kterých

A' má buď výše pro skupinu A uvedené významy, nebo pokud A znamená dvojmocný zbytek aminokyseliny, v postranním řetězci případně nese prekurzorový zbytek pro skupinu R⁹, například kyanpropylovou skupinu, a

R³ a R⁴ mají výše uvedené významy,

a pokud je nutné, následné odštěpení ochranných skupin nebo modifikace prekurzorových funkčních skupin výše popsány způsoby.

Reakce se provádí s použitím způsobů známých z chemie peptidů popsaných výše, zvláště s použitím DCC, DIC, HBTU, TBTU nebo BOP jako činidel nebo metodou směsných anhydridů.

Jestliže je použita výchozí sloučenina XVI enantiomerně čistá, musí se počítat při reakčním kroku s částečnou, při použití triethylaminu jako pomocné báze a dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo N-methyl-pyrrolidonu jako rozpouštědla eventuálně i s kvantitativní racemizací, vztaženo na centrum chiralit sloučeniny XVI.

i) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

R znamená na atomu dusíku popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-

2(1H)-oxopyrimidin-3-yl nebo 1,3-di-hydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

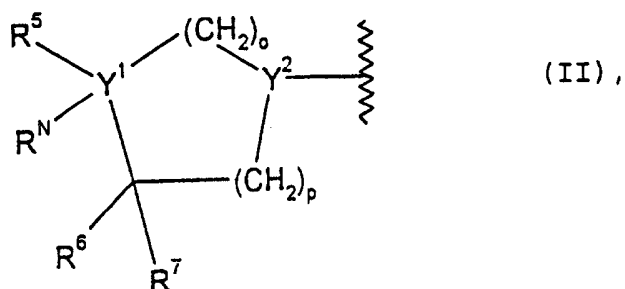
šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylové části alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navíc v uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a

22.03.99

benzoylmethylamino- mohou být navíc samy substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno výše a Y^2 znamená atom dusíku,

Z znamená methylenovou skupinu,

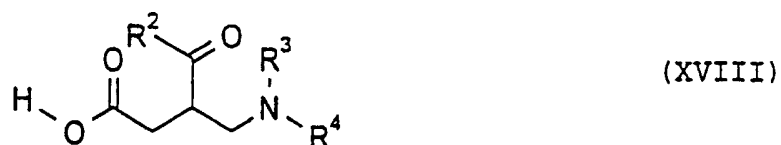
X znamená dva atomy vodíku,

A znamená jednoduchou vazbu,

m je 1 a

n je 0:

Vazba karboxylových kyselin obecného vzorce XVIII,



ve kterém

R^2 , R^3 a R^4 jsou jak definováno výše,

s aminy obecného vzorce X,



ve kterých R je jak definováno výše.

Reakce se provádí s použitím z peptidové chemie známých a výše popsanych způsobů, zvláště s použitím DCC, DIC, HBTU, TBTU nebo BOP jako činidel nebo metodou směsných anhydridů.

j) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I,

ve kterém

R^3 a R^4 jsou jak definováno výše s výjimkou atomů vodíku, Z je methylenová skupina, X znamená dva atomy vodíku, A je jednoduchá vazba, m je 1 a n je 0:

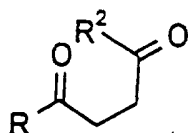
Reakce sekundárních aminů obecného vzorce XVa,



ve kterém

R^3 , a R^4 mají významy uvedené dříve pro R^3 a R^4 s výjimkou atomů vodíku,

s formaldehydem a CH-kyselých sloučenin obecného vzorce XIX,



(XIX)

ve kterém

R je jak definováno výše a

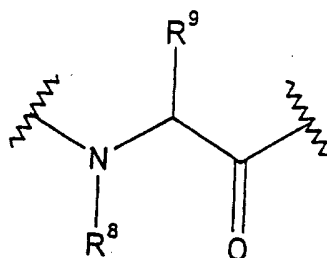
R^2 je jak definováno výše, vždy s podmínkou, že popřípadě přítomné kyselé funkční skupiny, například hydroxylové skupiny, jsou v případě potřeby chráněny vhodnými ochrannými skupinami.

Reakce se s výhodou provádí ve slabě kyselém prostředí s použitím alkoholů, například methanolu nebo ethanolu, nebo nižších alifatických karboxylových kyselin, například kyseliny octové, jako rozpouštědel a při teplotách mezi teplotou místnosti a teplotou varu příslušných rozpouštědel. Ve výhodné variantě se zahřívá sůl minerální kyseliny, například hydrochlorid, sekundárního aminu

obecného vzorce XVa s paraformaldehydem a ketonem obecného vzorce XIX v ledové kyselině octové na teploty mezi 50 °C a 80 °C.

k) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

R , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X , Z , m a n jsou jak definováno výše a A znamená přes skupinu $-CX-$ se skupinou NR^3R^4 svázaný dvojmocný zbytek vzorce III,

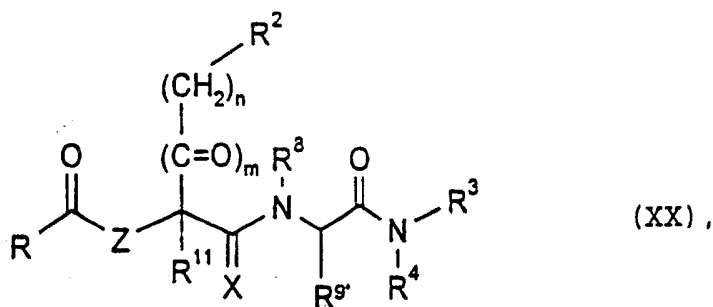


ve kterém

R^8 znamená atom vodíku, alkylový zbytek nebo fenylalkylový zbytek a

R^9 je nerozvětvená alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, která je substituována v poloze ω aminoiminomethylaminovou skupinou:

Reakce sloučenin obecného vzorce XX,



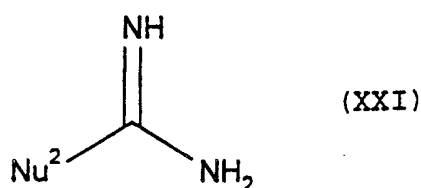
ve kterých

R , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X , Z , m a n jsou jak definováno výše,

R^8 znamená atom vodíku, alkylový nebo fenylalkylový zbytek,

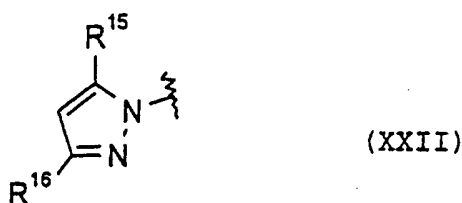
R^9 znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je substituována v poloze ω primární aminoskupinou,

s deriváty kyseliny uhličité obecného vzorce XXI,



ve kterém

Nu^2 je odštěpitelná skupina, například skupina alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfinyl- nebo alkylsulfonyl- vždy s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části, například skupina methoxy-, ethoxy-, methylthio-, ethylthio-, methylsulfinyl-, ethylsulfinyl-, propylsulfinyl-, izopropylsulfinyl-, methylsulfonyl- nebo ethylsulfonyl-, atom chloru, skupina SO_2H -, SO_3H - nebo OPOCl_2 -, nebo zbytek obecného vzorce XXII,



ve kterém

R^{15} a R^{16} , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atomy vodíku nebo alkylové zbytky s 1 až 3 atomy uhlíku.

Je možno také s výhodou použít například jestliže je skupina Nu^2 alkoxylová skupina, na místě sloučenin obecného vzorce XXI jejich soli s minerálními kyselinami, například jejich neutrální sulfáty nebo hydrochloridy.

Reakce se provádí analogicky se způsoby známými z literatury (viz G. B. L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 51, 476 [1929]; B. Rathke, Chem. Ber. 17, 297 [1884]; R. Phillips a H.T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1755 [1923]; S. J. Angyal a W.K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2492 [1951]; H. Lecher a F. Graf, Chem. Ber. 56, 1326 [1923]; J. Wityak, S. J. Gould, S. J. Hein a D. A. Keszler, J. Org. Chem. 52, 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G. J. Durant, WO-A-81/00109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981]; C. A. Maryanoff, R.C. Stanzone, J. N. Plampin a J. E. Mills, J. Org. Chem. 51, 1882 -

1884[1986]; A. E. Miller a J. J. Bischoff, *Synthesis* 1986, 777; R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, W. F. Cockburn a G. M. Brown, *Can. J. Chem.* 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Kopenhagen, DE 28 26 452-C2; K. Kim. Y-T. Lin a H.S. Mosher, *Tetrah. Letters*, 29, 3183 - 3186 [1988]; H. B. Arzeno a další, *Synth. Commun.* 20, 3433 - 3437 [1990]; H. Brederick a K. Brederick, *Chem. Ber.* 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder a H. Weidinger, *Chem. Ber.* 97, 1232 [1964]; P. Pruszyński, *Can. J. Chem.* 65, 626 [1987]; D. F. Gavin, W. J. Schnabel, E. Kober a M. A. Robinson, *J. Org. Chem.* 32, 2511 [1967]; N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton a R. I. Willing, *Aust. J. Chem.* 23, 1679 [1970]; CIBA Ltd., belgický patent 655 403; *Chem. Abstr.* 64, 17481 [1966]; R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, W. F. Cockburn a G. M. Brown, *Can. J. Chem.* 36, 1541 [1958]; J. P. Greenstein, *J. Org. Chem.* 2, 480 [1937]; F. L. Scott a J. Reilly, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 4562 [1952]; W. R. Roush a A. E. Walts, *J. Amer. Chem. Soc.* 106, 721 [1984], M. S. Bernatowicz, Y. Wu a G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* 57, 2497 - 2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura a S. Makisumi, *J. Biochem.* 94, 123 - 128 [1983]) při teplotách mezi 0 °C a +100 °C, s výhodou +40 °C a +80 °C, a s použitím inertních rozpouštědel, jako je například dichlormethan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-pyrrolidon nebo jejich směsí a - v závislosti na povaze skupiny Nu² - často v přítomnosti pomocných bází, zvláště alkalických uhličitů jako je uhličit sodný nebo draselný, nebo terciárních aminů, s výhodou N-ethyl-diizopropylaminu nebo triethylaminu.

Modifikované aminokyseliny podle vynálezu obecného vzorce I obsahují alespoň jedno centrum chiralit. Jestliže je chirální také zbytek A, mohou být sloučeniny ve formě dvojích diastereomerních párů antipodů. Vynález zahrnuje jednotlivé izomery stejně jako jejich směsi.

Dělení jednotlivých diastereomerů se provádí na základě jejich rozdílných fyzikálněchemických vlastností, například frakční krystalizací z vhodných rozpouštědel, vysokotlakou kapalinovou chromatografií nebo chromatografií na koloně s použitím chirálních nebo s výhodou achirálních stacionárních fází.

Rozdělování racemátů spadajících pod obecný vzorec I se provádí například HPLC na vhodných chirálních stacionárních fázích (například Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemáty, které obsahují bázičku nebo kyselou funkční skupinu, je možno dělit také přes jejich diastereomerní, opticky aktivní soli, které při reakci s opticky aktivní kyselinou, například kyselinou (+)- nebo (-)-vinnou, (+)- nebo (-)-diacetylvinou, (+)- nebo (-)-monomethylvinan nebo kyselinou (+)-kafrsulfonovou, popřípadě opticky aktivní bází, například s (R)-(+)-1-fenylethylaminem, (S)-(-)-1-fenylethylaminem nebo (S)-brucinem. Obvyklým způsobem dělení izomerů se racemát sloučeniny obecného vzorce I ponechá reagovat s jednou z uvedených opticky aktivních kyselin nebo bází v ekvimolárním množství v přítomnosti rozpouštědla a získané krystalické diastereomerní opticky aktivní soli se dělí s využitím jejich rozdílné rozpustnosti. Tato reakce může být prováděna ve všech typech rozpouštědel, pokud poskytují dostatečný rozdíl co se týče rozpustnosti solí. Používají se s výhodou methanol, ethanol nebo jejich směsi, například v objemovém poměru 50:50. Potom se ve vodě rozpustí každá z opticky aktivních solí, roztok se neutralizuje bází jako je uhličitán sodný nebo draselný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný a získá se tak odpovídající volná sloučenina v (+)- nebo (-)- formě.

Vždy jen (R)-enantiomer, popřípadě směs dvou opticky aktivních diastereomerních sloučenin obecného vzorce I se získá tak, že se výše popsané syntézy provádějí vždy s reakční složkou jedné vhodné konfigurace (R).

K syntéze sloučenin obecného vzorce I potřebné výchozí látky obecných vzorců VII, IX, X, X', XI, XI', XIII, XV, XVa, XVII, XXI, XXII a použité aminokyseliny jsou obchodně dostupné nebo se vyrobí pomocí v literatuře popsaných postupů.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, ve kterých Z znamená skupinu NR^1 , a sloučeniny obecného vzorce VIII' kde X znamená vždy atom kyslíku, je možno získat způsoby běžnými v chemii peptidů z běžných výchozích látek.

Izokyanáty obecného vzorce XII je možno vyrobit snadno z derivátů α -aminokyselin obecného vzorce VIII', ve kterých R^1 znamená atom vodíku a ostatní zbytky jsou jak definováno výše, například z jejich hydrochloridů reakcí s fosgenem, difosgenem nebo trifosgenem v přítomnosti pyridinu (viz také J. S. Nowick, N. A. Powell, T. M. Nauyen a G. Noronha, J. Org. Chem. 57, 7364 - 7366 [1992]).

Karboxylové kyseliny obecných vzorců XIV a XVI jsou dostupné z odpovídajících esterů karboxylových kyselin zmýdlením, s výhodou v přítomnosti hydroxidu lithného.

Karboxylové kyseliny obecného vzorce XVIII se získávají zmýdlením odpovídajících esterů karboxylových kyselin, které jsou samy vyrobeny z vhodných sekundárních aminů, esterů kyseliny 4-aryl-4-oxobutanové a formaldehydu Mannichovou reakcí.

Sloučeniny obecného vzorce XIX se získávají obvyklými způsoby z vhodných kyselin 4-oxobutanových a aminů obecného vzorce X.

Meziprodukty obecného vzorce XX patří pod obecný vzorec I a tím také do rámce ochrany předkládaného vynálezu. Tyto sloučeniny jsou dostupné například způsoby popisovanými v krocích a) až h).

Získané sloučeniny obecného vzorce I mohou být převáděny, zvláště pro farmaceutické účely, na své fyziologicky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny přicházejí v úvahu například kyselina chlorovodíková, bromovodíková,

fosforečná, dusičná, sírová, methansulfonová, p-toluensulfonová, octová, fumarová, jantarová, mléčná, mandlová, jablečná, citronová, vinná nebo maleinová.

Mimoto je možno takto získané nové sloučeniny vzorce I, pokud obsahují kyselou funkční skupinu, například karboxylovou skupinu, v případě potřeby převést na jejich soli s anorganickými nebo organickými bázemi, například pro farmaceutické použití na jejich fyziologicky přijatelné adiční soli. Jako báze zde přicházejí v úvahu například hydroxid sodný, draselný, amoniak, cyklohexylamin, dicyklohexylamin, ethanolamin, diethanolamin a triethanolamin.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli mají antagonistické účinky vzhledem k CGRP a vykazují dobré afinity ve studiích vazby na CGRP-receptor. Sloučeniny vykazují v dále popisovaných farmakologických testovacích systémech antagonistické účinky vzhledem k CGRP.

Pro důkaz afinity sloučenin obecného vzorce I k lidským receptorům CGRP a jejich antagonistických vlastností, byly provedeny následující pokusy.

A. Vazebné studie s buňkami SK-N-MC exprimujícími lidský receptor CGRP

Buňky SK-N-MC byly kultivovány v médiu "Dulbecco's modified Eagle Medium". Médium bylo slito s konfluentních kultur. Buňky byly promyty jednou pufrem PBS (Gibco 041-04190 M), uvolněny přidavkem pufru PBS s 0,02 % EDTA, a odděleny centrifugací. Po resuspendování ve 20 ml média "Balanced Salts Solution" [BSS (v mM): NaCl 120, KCl 5,4, NaHCO₃ 16,2, MgSO₄ 0,8, NaHPO₄ 1,0, CaCl₂ 1,8, D-glukóza 5,5, HEPES 30, pH 7,40) byly buňky centrifugovány dvakrát při 100 x g a resuspendovány v pufru BSS. Po stanovení počtu buněk byly buňky homogenizovány mixérem Ultra-

Turrax a 10 min centrifugovány při 3000 x g. Supernatant byl odlit a centrifugán recentrifugován a resuspendován v tris-pufu (10 mM tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7,40), obohaceném 1 % albuminem hovězího séra a 0,1 % bacitracinem, na koncentraci (1 ml/1 000 000 buněk). Homogenizát byl zamražen při -80 °C. Membránové preparáty jsou za těchto podmínek stabilní více než 6 týdnů.

Po rozmrazení se zředí homogenizát v poměru 1:10 testovacím pufrem (50 mM tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7,40) a homogenizuje se 30 s mixérem Ultra-Turrax. 230 µl homogenizátu se inkubuje 180 min při pokojové teplotě s 50 pM peptidem ¹²⁵I-lodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) a stoupajícími koncentracemi testovaných látek v celkových objemech 250 µl. Inkubace se ukončí rychlou filtrací přes skleněný filtr GF/B potažený polyethyleniminem (0,1 %) v přístroji pro oddělování buněk. Radioaktivita navázaná na protein se určuje pomocí čítače gama. Jako nespecifická vazba navázané radioaktivity se určuje radioaktivita v přítomnosti 1 µM lidského CGRP-alfa při inkubaci.

Analýza křivek koncentrace-vazba se provádí s použitím počítačové metody nelineárního prokládání křivek.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují v uvedeném testu hodnoty IC₅₀ ≤ 10000 nM.

B. Antagonismus CGRP u buněk SK-N-MC

Buňky SK-N-MC (1 mil. buněk) se dvakrát promyjí 250 µl inkubačního pufru (Hanks' HEPES, 1 mM 3-izobutyl-1-methylxanthin, 1 % BSA, pH 7,4) a předinkubují při 37 °C 15 min. Po přidavku CGRP (10 µl) jako agonisty ve stoupajících koncentracích (10⁻¹¹ až 10⁻⁶ M) popřípadě za přidavku látek v třech až čtyřech různých koncentracích se buňky ještě jednou 15 min inkubují.

Dále se extrahuje intraceulární cAMP přidavkem 20 μ l 1M HCl a centrifugací (2000 x g, 4 °C 15 min). Supernatanty se zamrazí v kapalném dusíku a skladují při teplotě -20 °C.

Obsahy cAMP ve vzorcích se stanovují radioimunologickým testem (firma Amersham) a hodnoty pA_2 antagonisticky účinných látek se vyjádří graficky.

Sloučeniny obecného vzorce I mají při tomto testovacím modelu in vitro CGRP antagonistické vlastnosti v rozmezí dávek mezi 10^{-11} až 10^{-5} M.

Na základě svých farmakologických vlastností jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami popřípadě bázemi k akutnímu a preventivnímu ošetření bolestí hlavy, zvláště bolestí hlavy z migrény nebo tenze. Dále ovlivňují sloučeniny vzorce I pozitivně také následující onemocnění: na inzulinu nezávislá diabetes mellitus ("NIDDM"), kardiovaskulární onemocnění, onemocnění kůže, zvláště poškození kůže teplem a zářením včetně popálenin z oslunění, zánětlivá onemocnění, například zánětlivá kloubní onemocnění (artritida), zánětlivá plicní onemocnění, alergická rýma, astma, onemocnění vyvolávaná nadměrným rozšířením cév a tím podmíněným sníženým prokrvením tkání, například šok a sepse, stejně jako tolerance k morfinu. Nadto mají sloučeniny obecného vzorce I mírnící účinek na bolestivé stavy obecně.

Dávky nutné pro dosažení odpovídajícího účinku jsou účelně při intravenózním nebo subkutánním podání 0,0001 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou 0,01 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti a při orálním, nasálním nebo inhalačním podání 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, vždy 1 až 3 x denně.

K tomu je možno zpracovat podle vynálezu vyrobené sloučeniny obecného vzorce I popřípadě v kombinaci s jinými účinnými látkami, jako jsou například antiemetika, prokinetika, neuroleptika, antidepresíva, antagonisté neurokininu, antikonvulzíva, antagonisté

histaminového receptoru H₁, antimuskarinika, β -blokátory a α -agonisté a α -antagonisté, ergotové alkaloidy, slabá analgetika, nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, Ca-antagonisté, 5-HT_{1D}-agonisté nebo jiné prostředky proti migréně spolu s jednou nebo více inertními obvyklými nosnými látkami a/nebo ředivy, například kukuřičným škrobem, laktózou, třtinovým cukrem, mikrokystalickou celulózu, stearanem hořečnatým, polyvinylpyrrolidonem, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, vodou, směsí voda/ethanol, voda/glycerol, voda/sorbitol, voda/polyethylenglykol, propylenglykolem, cetylstearylalkoholem, karboxymethylcelulózu nebo látkami s obsahem tuků jako je ztužený tuk nebo vhodné směsi tuků, do obvyklých galenických přípravků jako jsou tablety, dražé, kapsle, prášky, suspenze, roztoky, dávkovací aerosoly nebo kapky.

Pro výše uvedené kombinace přicházejí v úvahu jako další účinné látky například meloxicam, ergotamin, dihydroergotamin, metoclopramid, domperidon, difenhydramin, cyklizin, promethazin, chlorpromazin, dexamethason, flunarizin, dextropropoxyfen, meperidin, propranolol, nadolol, atenolol, clonidin, indoramin, carbamazepin, fenytoin, valproat, amitriptilin, lidocain, diltiazem nebo sumatriptan a jiné 5-HT_{1D}-agonizující látky, jako například naratriptan, zolmitriptan, avitriptan, rizatriptan a eletriptan. Dávky těchto účinných látek jsou přitom vhodně 1/5 obvyklého doporučeného nejnižšího dávkování až 1/1 normálně doporučeného dávkování, jako například 20 až 100 mg sumatriptanu.

Dalším předmětem vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce I jako cenného pomocného prostředku pro výrobu a čištění (afinitní chromatografie) protilátek, jako například po vhodném radioaktivním označení, například přímým značením ¹²⁵I nebo ¹³¹I nebo značením triciem ve vhodných mezistupních, například náhradou halogenových atomů triciem, použití při testech RIA a ELISA a jako

diagnostický, popřípadě analytický pomocný prostředek při výzkumu neurotransmiterů.

Vynález blíže osvětlují následující příklady:

Příklady provedení vynálezu

Poznámky:

Pro všechny sloučeniny se uvádějí analýzy prvků, hodnoty IR, UV, $^1\text{H-NMR}$ a R_f a zpravidla také hmotnostní spektra. Pokud není uvedeno jinak, hodnoty R_f se určují s použitím hotových silikagelových desek DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 5729). Pokud chybějí bližší údaje o specifikaci, zůstává otevřené, zda se jedná o čisté enantiomery, nebo zda došlo k částečné nebo úplné racemizaci. Pro chromatografii byly použity následující mobilní fáze, popřípadě směsi:

FM1 = dichlormethan/cyklohexan/methanol/amoniak 7/1,5/1,5/0,2
(v/v/v/v)

FM2 - dichlormethan/methanol/amoniak 7,5/2,5/0,5 (v/v/v)

FM3 - dichlormethan/methanol 8/2 (v/v)

FM4 = dichlormethan/ethylacetát/methanol/cyklohexan/konc. vodný amoniak = 59/25/7,5/7,5/1 (v/v/v/v/v)

FM5 - ethylacetát/dichlormethan = 7/3 (v/v)

FM6 - ethylacetát/petrolether = 1/1 (v/v)

FM7 - dichlormethan/methanol/konc. vodný amoniak = 80/20/1 (v/v/v)

Při popisu pokusů se používají následující zkratky:

DIEA: N,N-diizopropylethylamin

Boc: 1,1-dimethylethoxykarbonyl

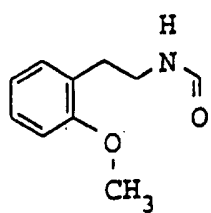
TBTU: 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborát

HOBt: 1-hydroxybenzotriazolhydrát

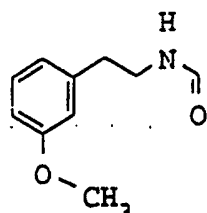
CDT: 1,1'-karbonyldi(1,2,4-triazol)

THF:	tetrahydrofuran
DMF:	dimethylformamid
Fmoc:	(9-fluorenylmethoxy)karbonyl
EE:	ethylacetát
PE:	petrolether
LM:	rozpouštědlo

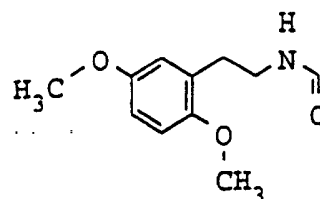
Význam v příkladech používaných symbolů složených z písmen a číslic je uveden v následujícím přehledu:



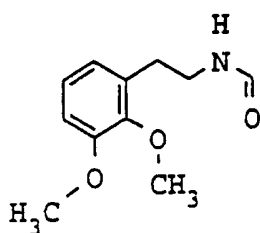
N1



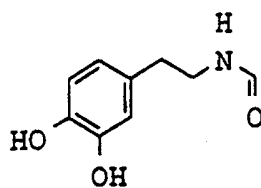
N2



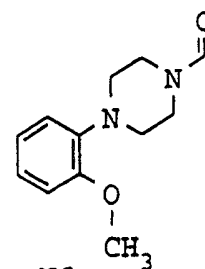
N3



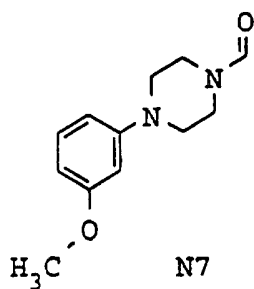
N4



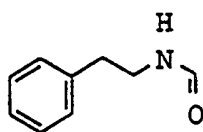
N5



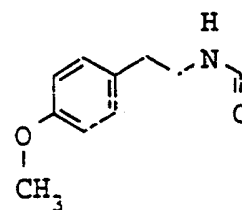
N6



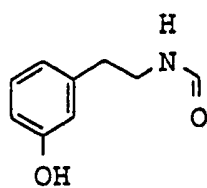
N7



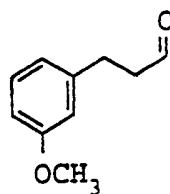
N8



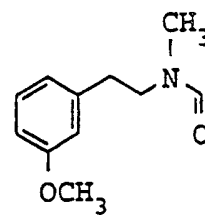
N9



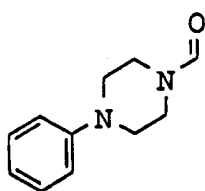
N10



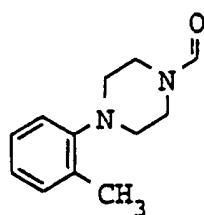
N11



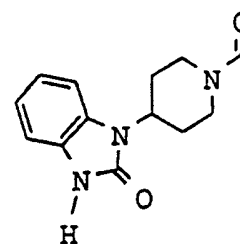
N12



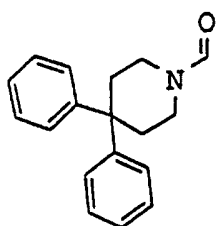
N13



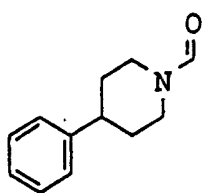
N14



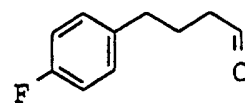
N15



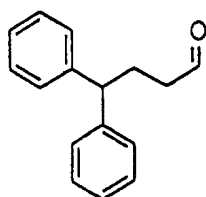
N16



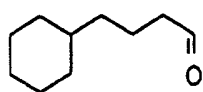
N17



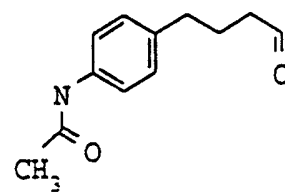
N18



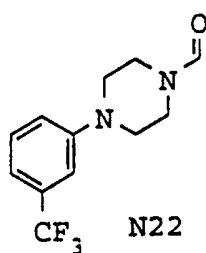
N19



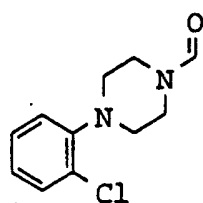
N20



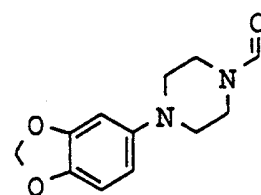
N21



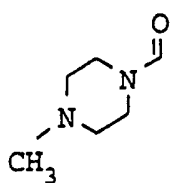
N22



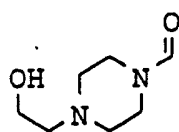
N23



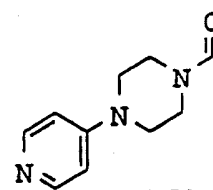
N24



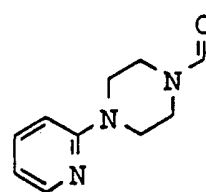
N25



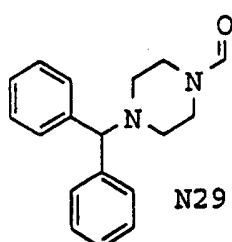
N26



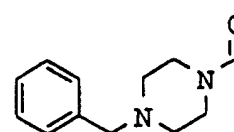
N27



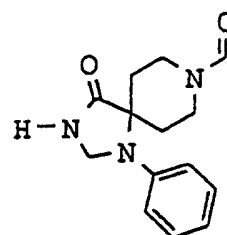
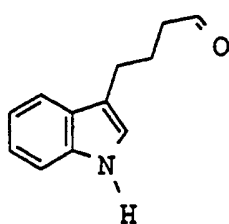
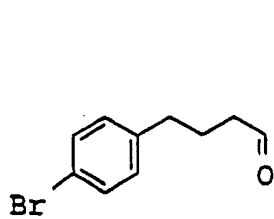
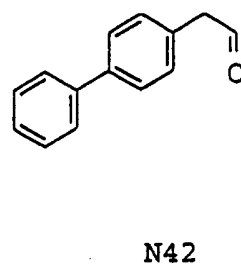
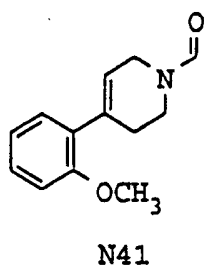
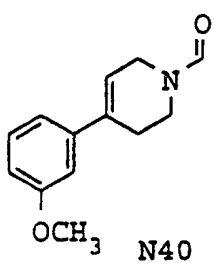
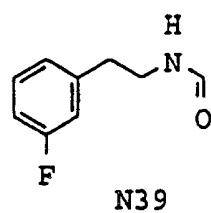
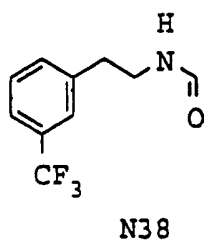
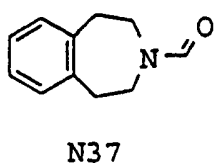
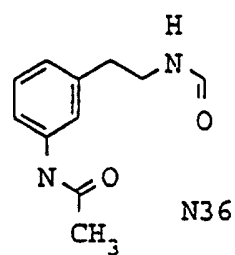
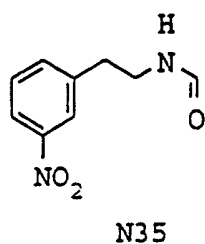
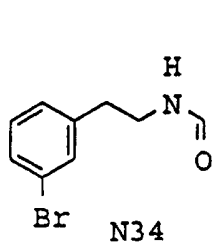
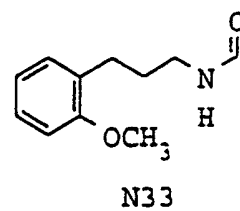
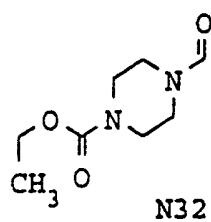
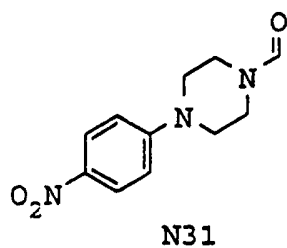
N28

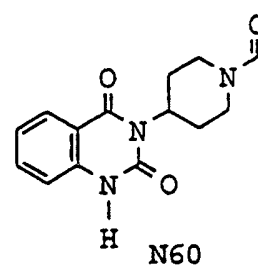
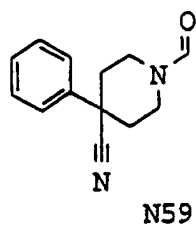
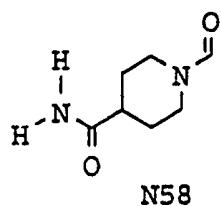
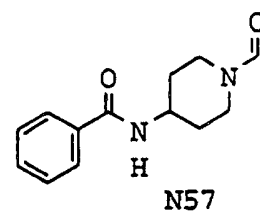
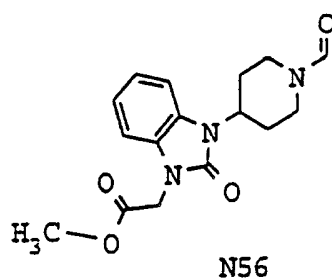
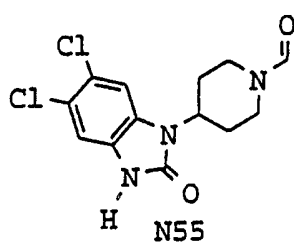
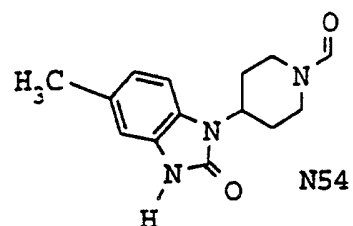
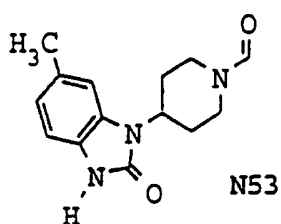
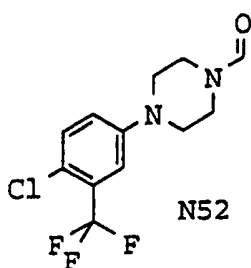
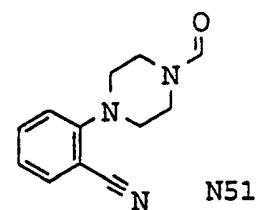
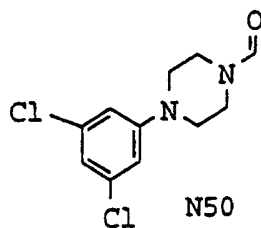
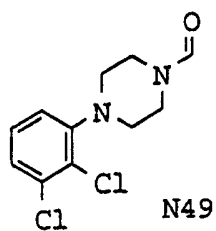
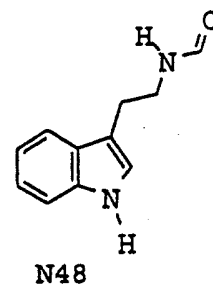
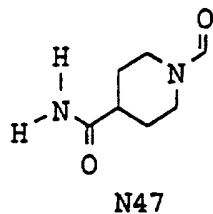
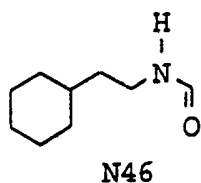


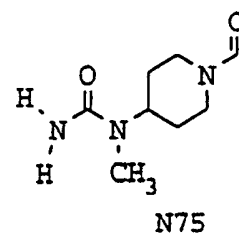
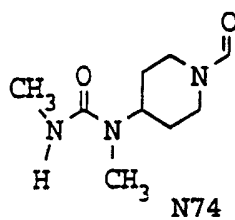
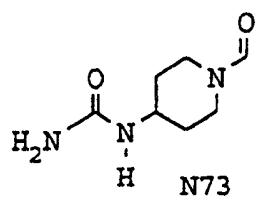
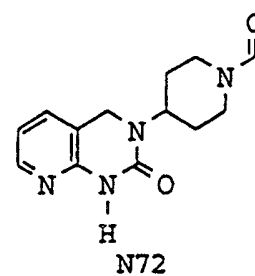
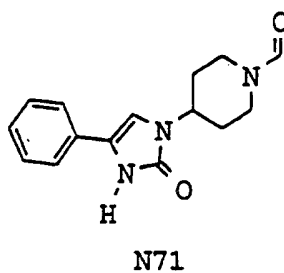
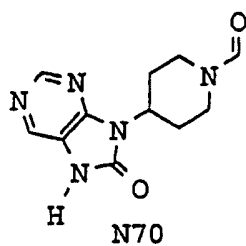
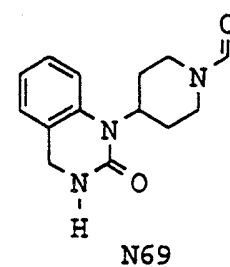
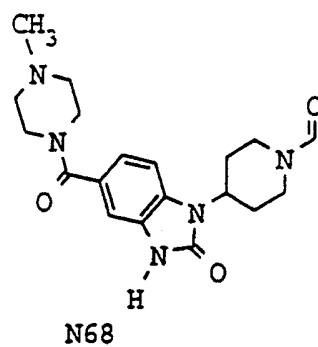
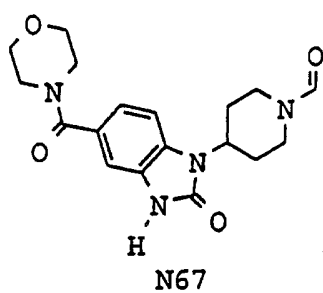
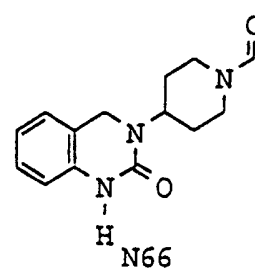
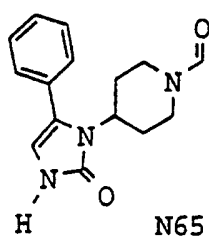
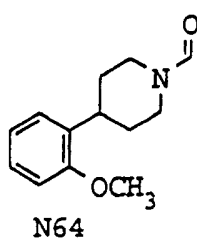
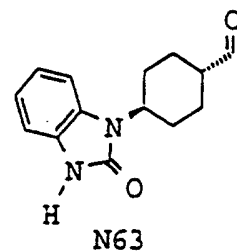
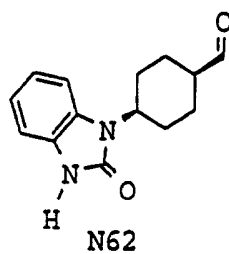
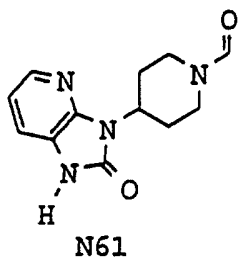
N29

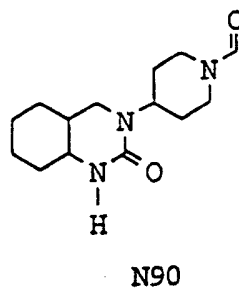
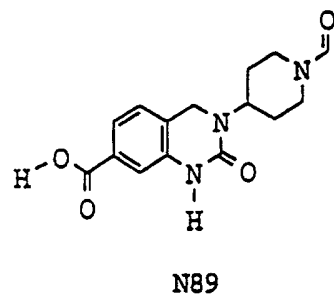
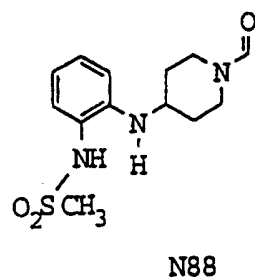
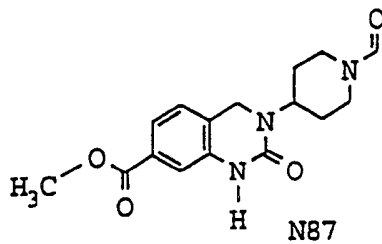
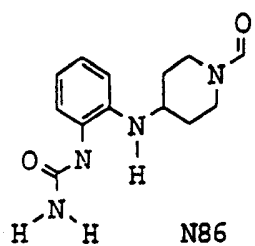
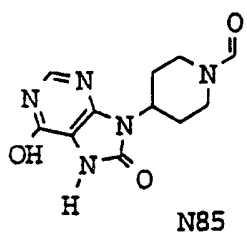
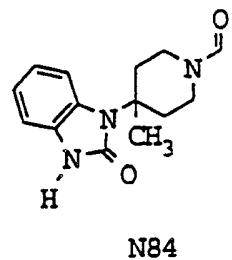
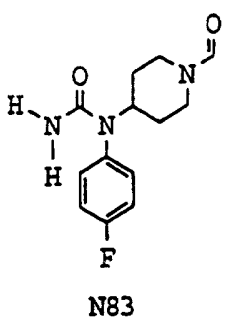
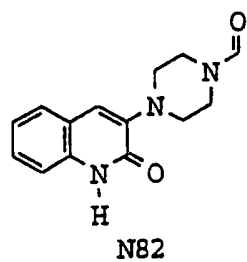
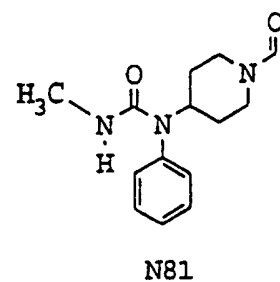
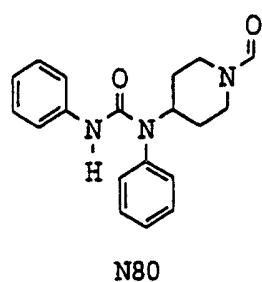
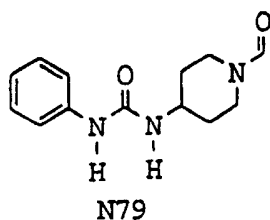
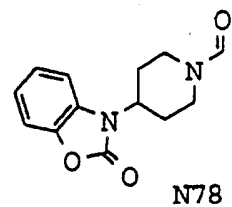
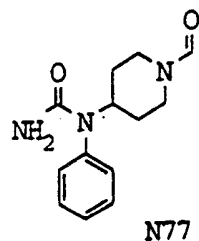
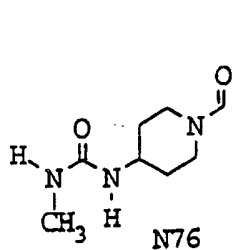


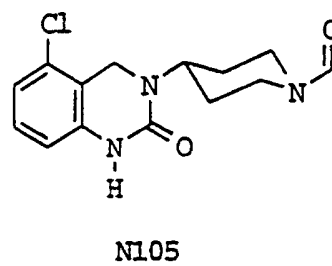
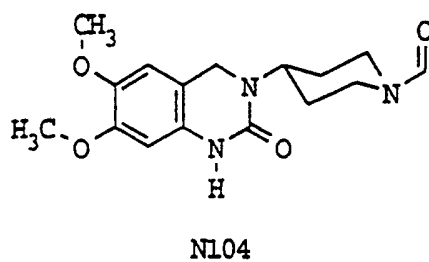
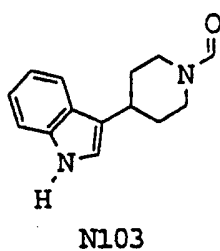
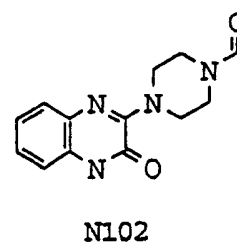
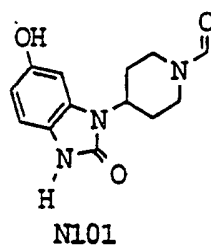
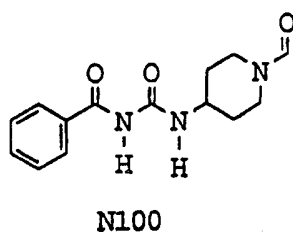
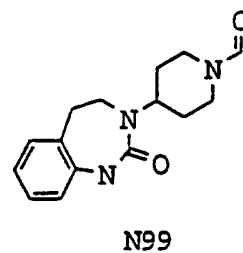
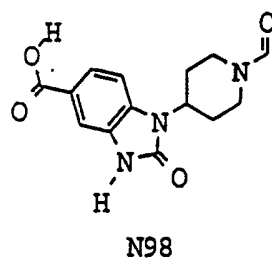
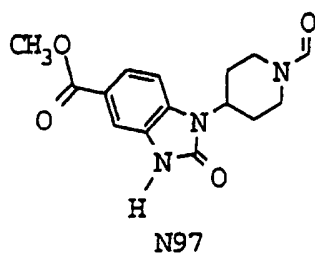
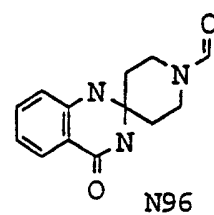
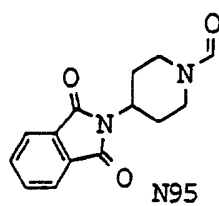
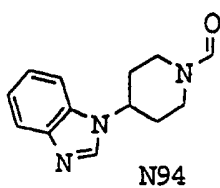
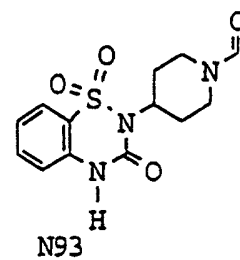
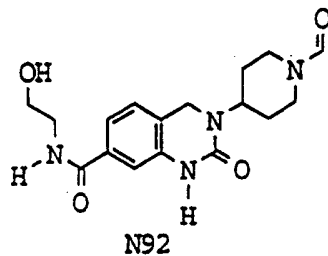
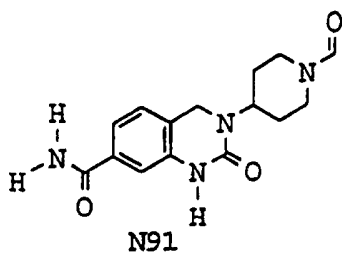
N30

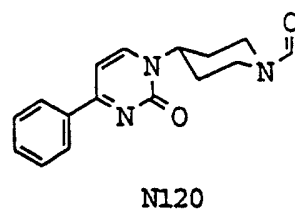
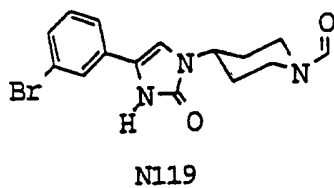
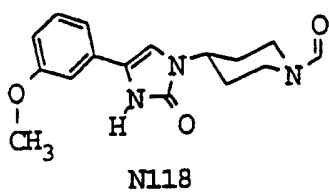
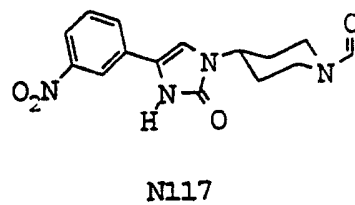
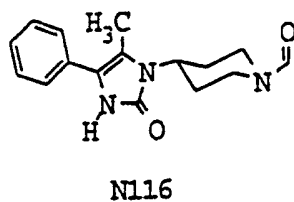
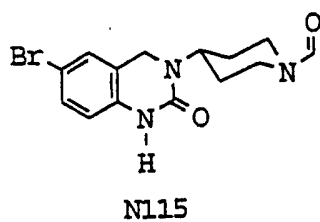
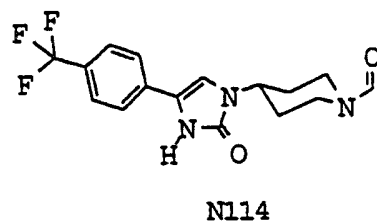
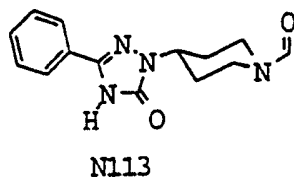
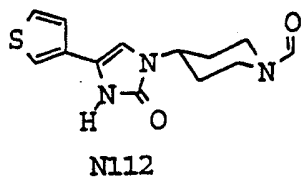
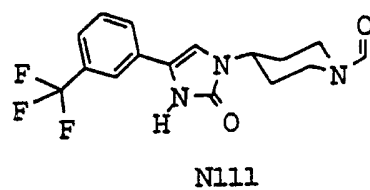
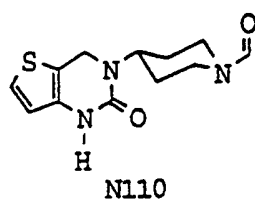
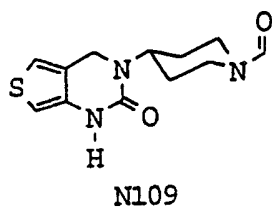
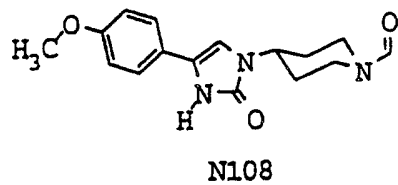
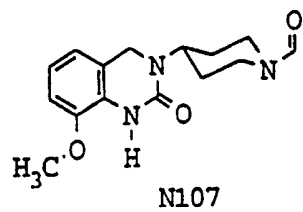
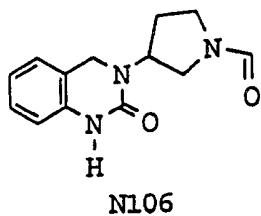


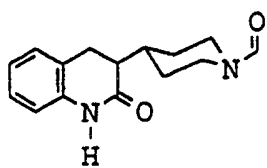




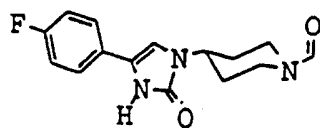




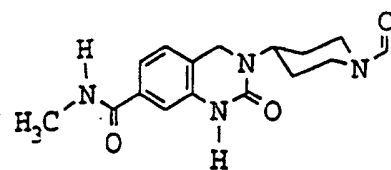




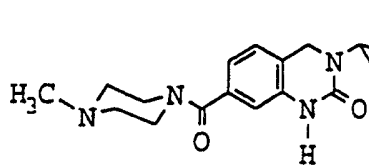
N121



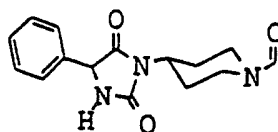
N122



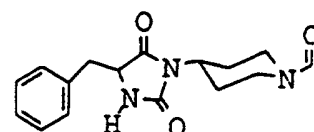
N123



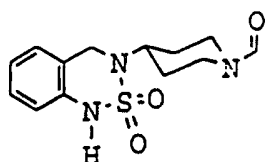
N124



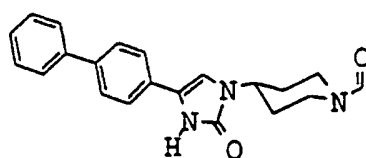
N125



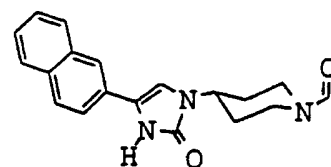
N126



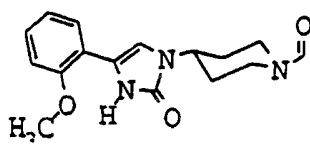
N127



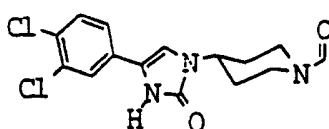
N128



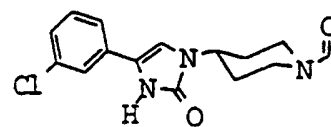
N129



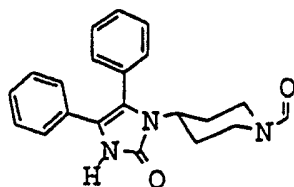
N130



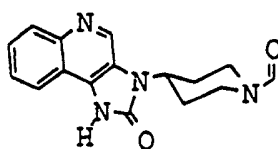
N131



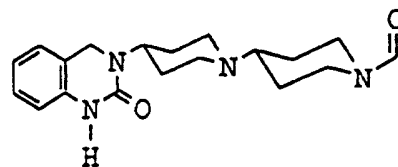
N132



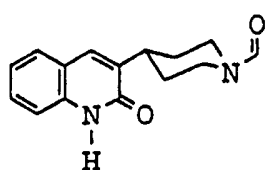
N133



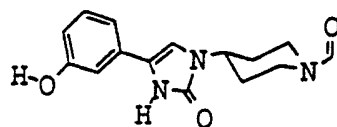
N134



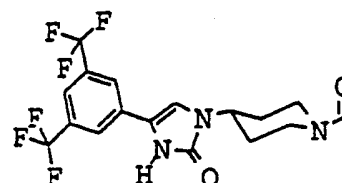
N135



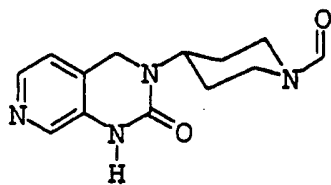
N136



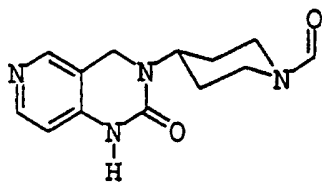
N137



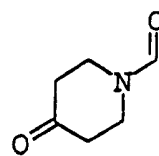
N138



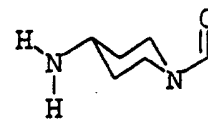
N139



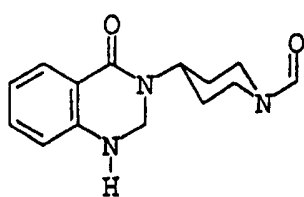
N140



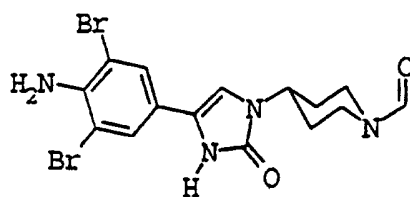
N141



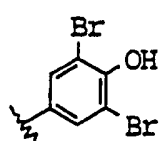
N142



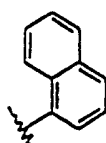
N143



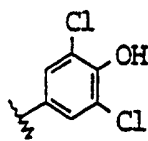
N144



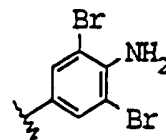
AS1



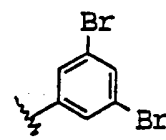
AS2



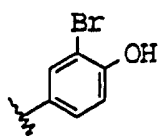
AS3



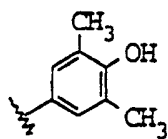
AS4



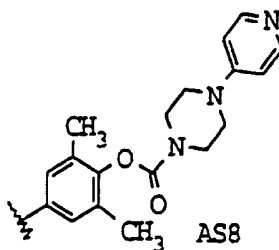
AS5



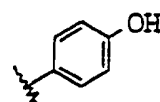
AS6



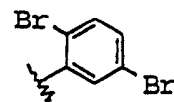
AS7



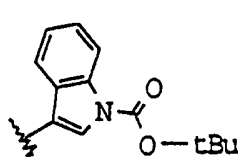
AS8



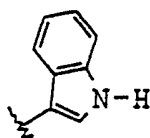
AS9



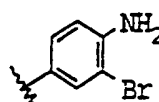
AS10



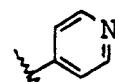
AS11



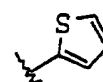
AS12



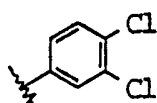
AS13



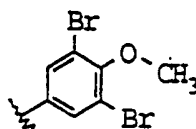
AS14



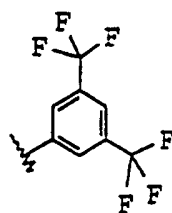
AS15



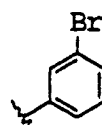
AS16



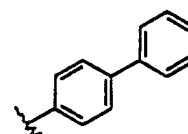
AS17



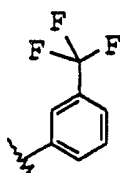
AS18



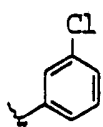
AS19



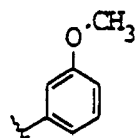
AS20



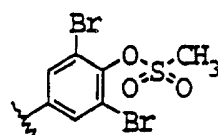
AS21



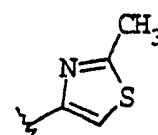
AS22



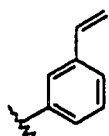
AS23



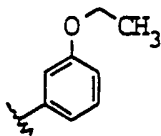
AS24



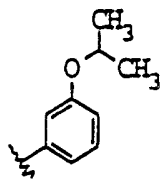
AS25



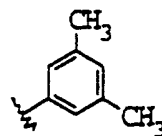
AS26



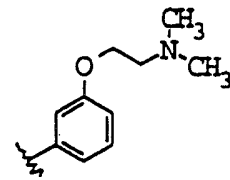
AS27



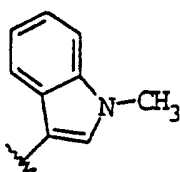
AS28



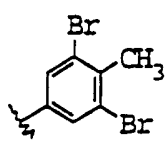
AS29



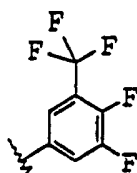
AS30



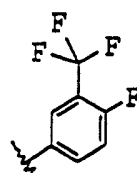
AS31



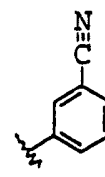
AS32



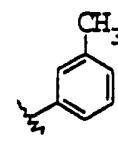
AS33



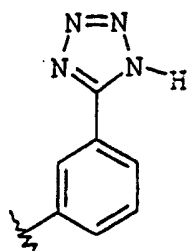
AS34



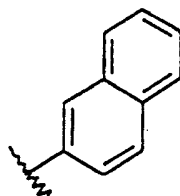
AS35



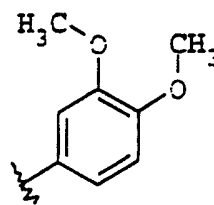
AS36



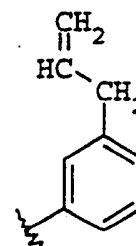
AS37



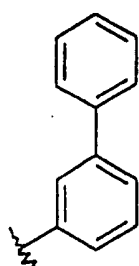
AS38



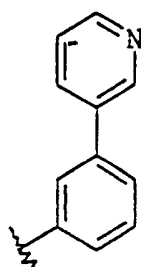
AS39



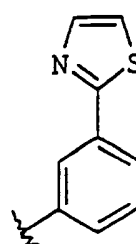
AS40



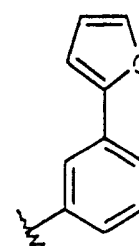
AS41



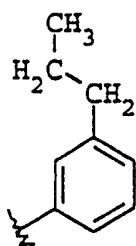
AS42



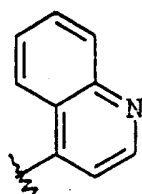
AS43



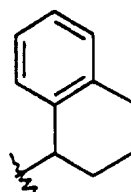
AS44



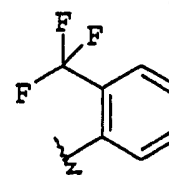
AS45



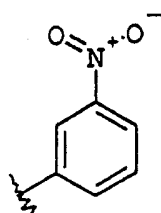
AS46



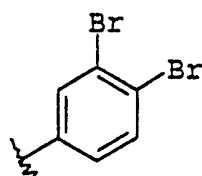
AS47



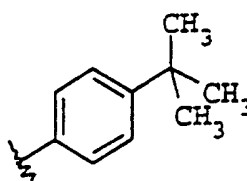
AS48



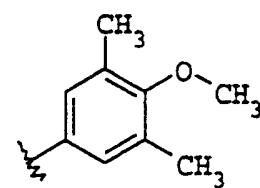
AS49



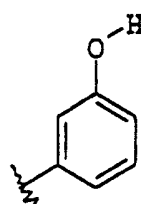
AS50



AS51



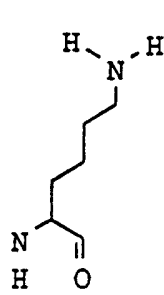
AS52



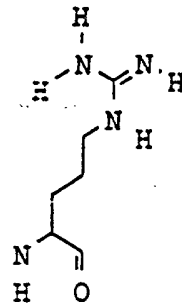
AS53

vazba

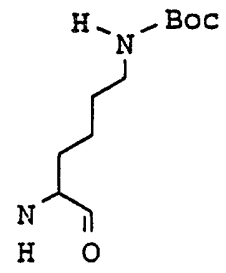
A0



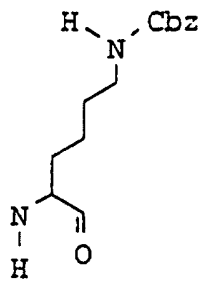
A1



A2



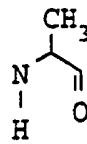
A3



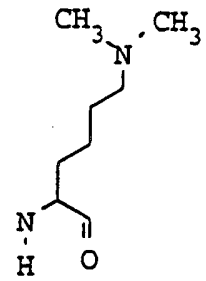
A4



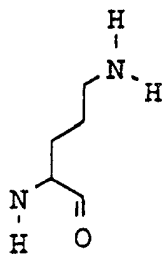
A5



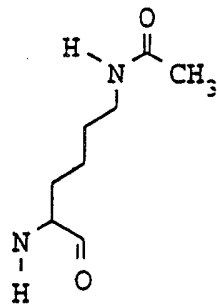
A6



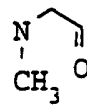
A7



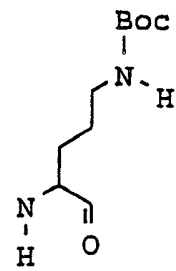
A8



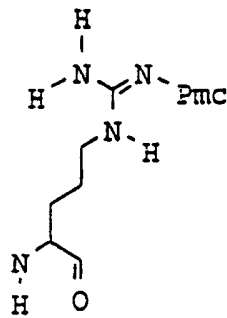
A9



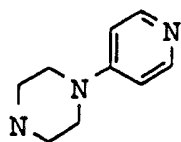
A10



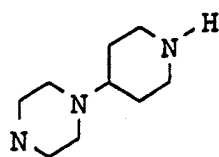
A11



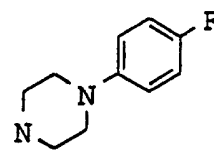
A12



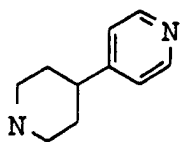
C1



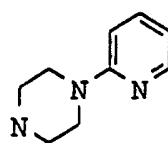
C2



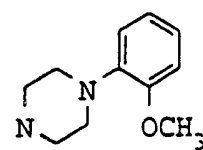
C3



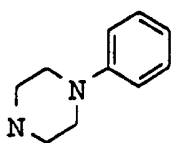
C4



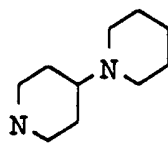
C5



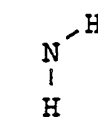
C6



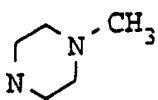
C7



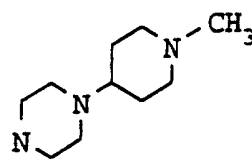
C8



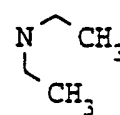
C9



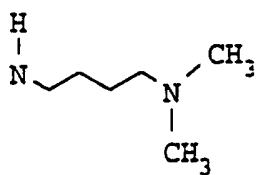
C10



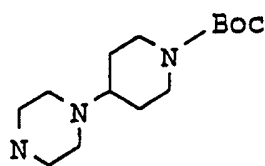
C11



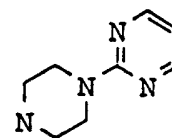
C12



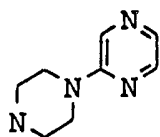
C13



C14



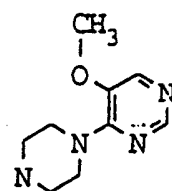
C15



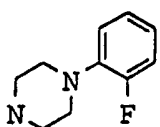
C16



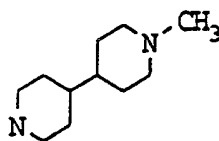
C17



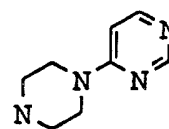
C18



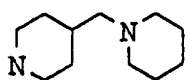
C19



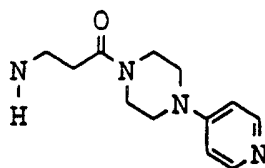
C20



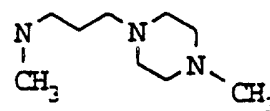
C21



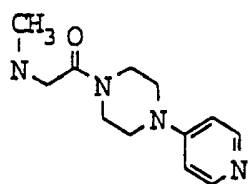
C22



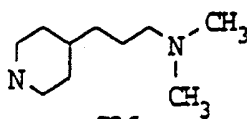
C23



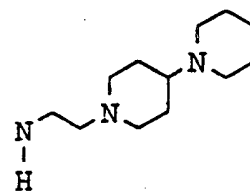
C24



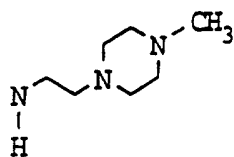
C25



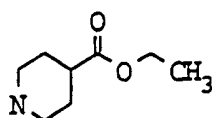
C26



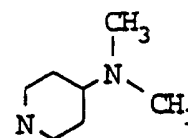
C27



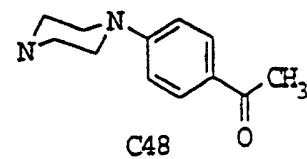
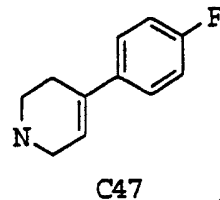
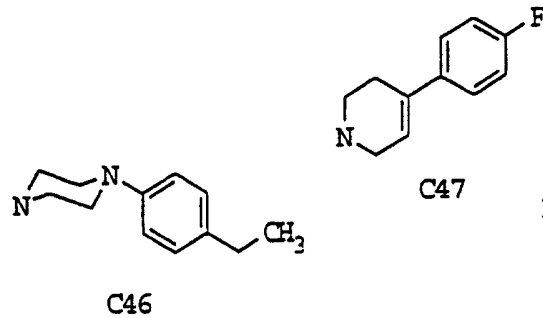
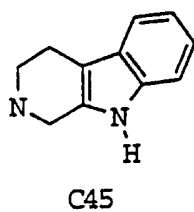
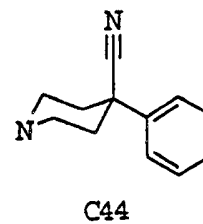
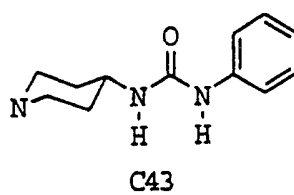
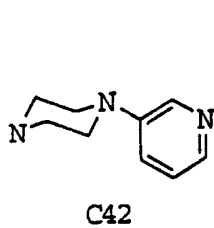
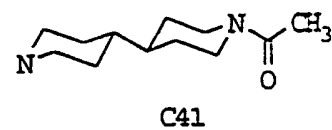
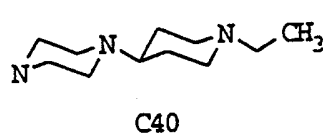
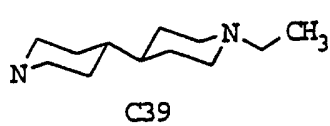
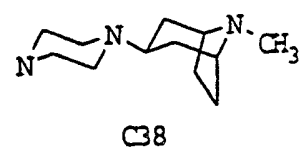
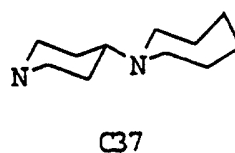
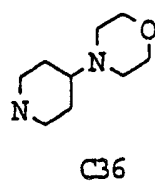
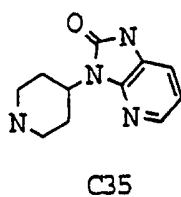
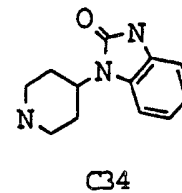
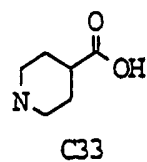
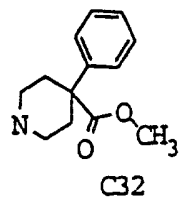
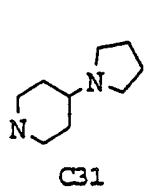
C28

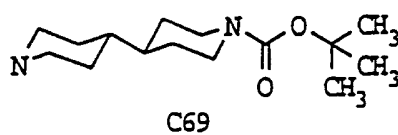
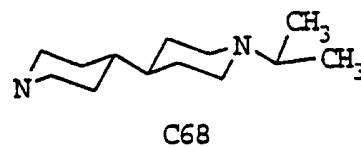
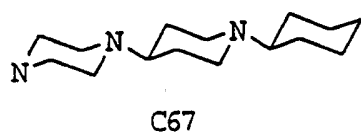
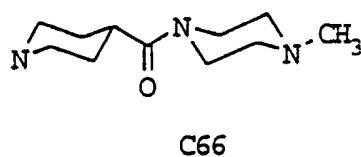
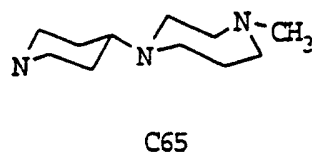
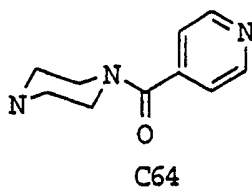
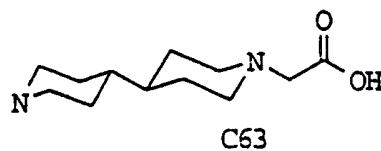
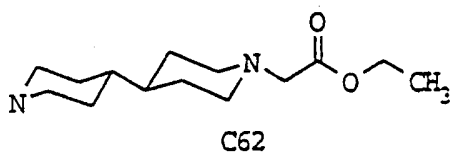
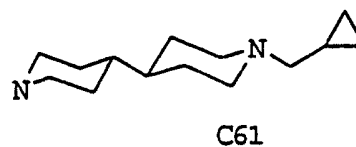
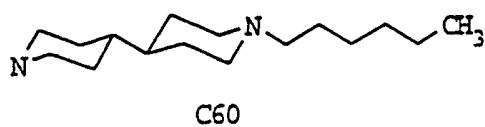
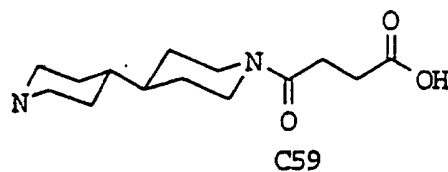
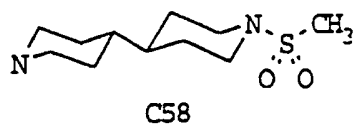
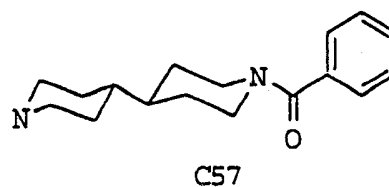
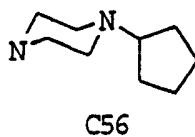
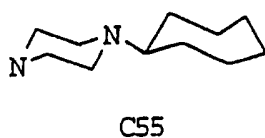
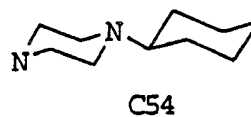
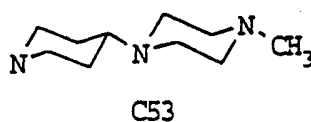
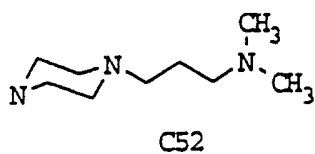
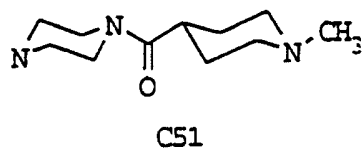
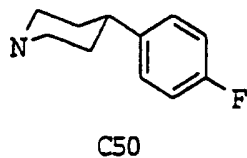
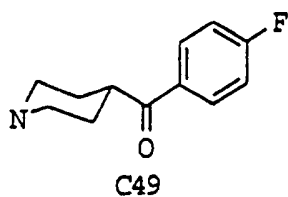


C29

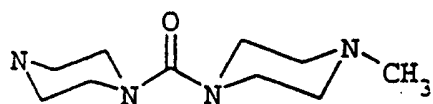


C30

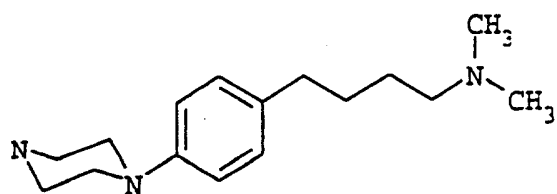




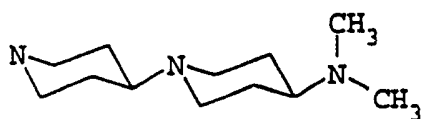
22.03.99



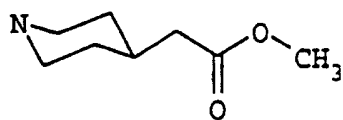
C70



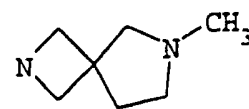
C71



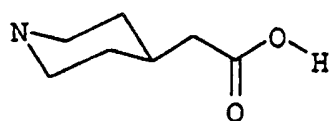
C72



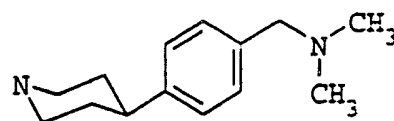
C73



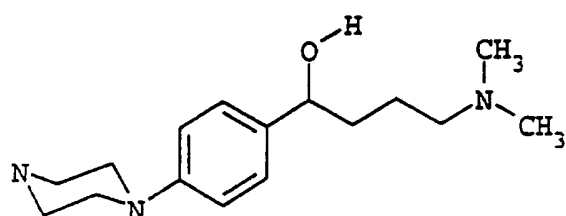
C74



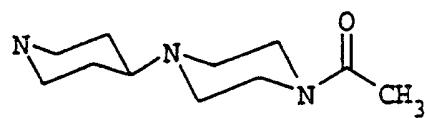
C75



C76



C77

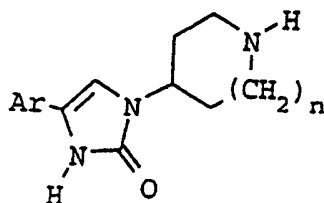


C78

A. Výroba meziproduktů

Příklad A1

Výroba sloučenin obecné struktury:



1,3-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

a) 4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Ke směsi 20,0 g (0,10 mol) 4-amino-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)piperidinu, 8,2 g (0,1 mol) bezvodého octanu sodného a 150 ml dichlormethanu byl přikapáván za míchání a udržování reakční teploty od 0 °C do +10 °C roztok 25,0 g (0,109 mol) 3-methoxyfenacylbromidu v 50 ml dichlormethanu. Směs se míchá 5 hod při pokojové teplotě, přidá se 19,5 g (0,296 mol) kyanatanu sodného, 18 ml ledové kyseliny octové a 10 ml vody a míchá se dalších 12 hodin při pokojové teplotě. Směs byla vmíchána do 1 l ledové vody, dichlormethanová fáze byla oddělena, promyta dvakrát vždy 200 ml vody, 5 % vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, 20 % vodným roztokem kyseliny citronové a vodou, sušena nad síranem hořečnatým a odpařena ve vakuu. Zbytek byl převeden do methanolu. Směs se nechá stát přes noc, vykrystalizovaná sraženina se odsaje, důkladně promyje tercbutylmethyletherem a po sušení ve vakuu se získá 11,5 g (30,8 % teorie) bezbarvých krystalů. MS: $M^+ = 373$

Odpovídajícím způsobem byly získány:

(1) 4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

(1) 4-[1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

R_f: 0,51 (FM4)

(2) 4-[1,3-dihydro-4-(4-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 23,8 % teorie

(3) 4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

IR(KBr): 1685,7 cm⁻¹ (C=O)

(4) 4-[1,3-dihydro-5-methyl-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

R_f: 0,23 (dichlormethan/methanol 9/1 v/v)

IR(KBr): 1687,6 cm⁻¹ (C=O)

MS: M⁺ = 357

(5) 4-[1,3-dihydro-4-(3-nitrofenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 29,1 % teorie

MS: M⁺ = 388

(6) 4-[4-(3-bromfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 13,1 % teorie

IR(KBr): 1685 cm⁻¹ (C=O)

MS: M⁺ = 421/423 (Br)

(7) 4-[1,3-dihydro-4,5-difenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

IR(KBr): 1680, 1699 cm⁻¹ (C=O)

MS: M⁺ = 419

(8) 4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

IR(KBr): 1682 cm⁻¹ (C=O)

MS: $M^+ = 388$

(9) 4-[4-(4-bifenylyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 21,6 % teorie, bezbarvé krystaly

R_f : 0,6 (ethylacetát)

IR(KBr): $1681,8 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

(10) 4-[1,3-dihydro-4-(2-naftyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 30 % teorie, krystaly

IR(KBr): $1679,9 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

(11) 4-[1,3-dihydro-4-(2-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

R_f : 0,86 (FM1)

(12) 4-[4-(3,4-dichlorfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 62 % teorie, bezbarvé krystaly

R_f : 0,34 (ethylacetát)

IR(KBr): 1687 cm^{-1} (C=O)

(13) 4-[4-(3-chlorfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 21 % teorie

R_f : 0,6 (ethylacetát/methanol 9/1 v/v)

(14) 4-[1,3-dihydro-4-(3-hydroxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 60 % teorie

IR (KBr) : 1682 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 359$

(15) 4-[4-[3,5-bis-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 3,2 % teorie

IR(KBr): 1687,6 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,95 (dichlormethan/methanol 9/1 v/v)

(16) 4-[4-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperidin

Výtěžek: 4,6 % teorie

IR(KBr): 1684 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,48 (FM4; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV254 hotové fólie pro DC)

b) 1,3-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Roztok 11,5 g (0,0308 mol) 4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)piperidinu ve 150 ml dichlormethanu byl smísen s 15 ml kyseliny trifluoroctové a dále míchán přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla zahuštěna ve vakuu, zbytek převeden do 10 ml vody a byl přidán amoniak. Získaná sraženina byla odsáta, důkladně promyta vodou a sušena přes noc při 50 °C ve vakuu. Bylo získáno 7,0 g (83,1 % teorie) bezbarvých krystalů s hodnotou R_f 0,2 (dichlormethan/methanol 9/1 v/v).

Odpovídajícím způsobem byly získány:

(1) 1,3-dihydro-4-fenyl)-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

R_f: 0,22 (FM1; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV254 hotové fólie pro DC)

IR(KBr): 1672 cm^{-1} (C=O)

(2) 1,3-dihydro-4-(4-methoxyfenyl)-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (C=O)

MS: M⁺ = 273

(3) 1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

IR(KBr): 1687,6 cm^{-1} (C=O)

(4) 1,3-dihydro-5-methyl-4-fenyl-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: 76,2 % teorie

IR(KBr): 1679,9 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 257$

(5) 1,3-dihydro-4-(3-nitrofenyl)-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: 94 % teorie

IR(KBr): 1677,8 (C=O); 1137,8, 1197,6, 1349,9 (NO_2) cm^{-1}

(6) 4-(3-bromfenyl)-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: kvantitativní

IR(KBr): 1676 cm^{-1} (C=O)

(7) 1,3-dihydro-4,5-difenyl-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

IR(KBr) : 1670 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 319$

(8) 1,3-dihydro-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: 30 % teorie

R_f : 0,2 (mobilní fáze: ethylacetát/methanol/konc. amoniak 9/1/0,3 v/v/v)

IR(KBr): 1682 cm^{-1} (C=O)

(9) 4-(4-bifenylyl)-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: kvantitativní

IR(KBr) trifluoracetátu: 1679,9 cm^{-1} (C=O)

(10) 1,3-dihydro-4-(2-naftyl)-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: 28,2 % teorie

R_f : 0,03 (FM1)

IR(KBr) trifluoracetátu: 1678 cm^{-1} (C=O)

(11) 7-(2-methoxyfenyl)-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: 18,8 % teorie

R_f : 0,22 (FM1)

IR(KBr) trifluoracetátu: 1681,6 cm^{-1} (C=O)

(12) 4-(3,4-dichlorfenyl)-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: kvantitativní

IR(KBr) trifluoracetátu: 3197 (N-H); 1685 (C=O) cm^{-1}

(13) 4-(3-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: 98 % teorie

R_f: 0,25 (mobilní fáze: ethylacetát/methanol/konc. amoniak 9/1/0,3
v/v/v)

(14) 1,3-dihydro-4-(3-hydroxyfenyl)-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: 90 % teorie

R_f: 0,075 (FM1)

IR(KBr): 1670 (C=O) cm^{-1}

MS: M⁺ = 259

(15) 4-[3,5-bis-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: 71 % teorie

R_f: 0,15 (FM1)

IR(KBr): 1701 (C=O) cm^{-1}

MS: M⁺ = 379

(16) 4-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny)-2H-imidazol-2-on

Výtěžek: 44 % teorie

R_f: 0,71 (FM1; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV254 hotové
fólie pro DC)

IR (KBr) : 1676 (C=O) cm^{-1}

Příklad A2

2 4-dihydro-5-fenyl-2-(4-piperidiny)-3H-1,2,4-triazol-3-on

a) 1-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonyl)-4-piperidinon-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)hydrazon

Směs 16,0 g (0,05 mol) 1-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonyl)-4-piperidinonu, 7,25 g (0,055 mol) terc.-butylesteru kyseliny hydrazinomravenčí a 250 ml ethanolu byla vařena 1 hodinu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo oddestilováno ve vakuu a zbylý olej rozetřen s diethyletherem. Takto získaná krystalická sraženina byla odsáta a promyta ještě malým množstvím diethyletheru. Po usušení produktu ve vakuu bylo získáno 21,7 g (99,7 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 156 - 158 °C (rozk.).

b) N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N'-[1-(9H-fluoren-9-yl-methoxykarbonyl)-4-piperidiny]-hydrazin

Roztok 21,7 g (0,05 mol) 1-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonyl)-4-piperidinon-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-hydrazonu v 200 ml ledové kyseliny octové byl hydrogenován v přítomnosti 2,0 g oxidu platičitého při pokojové teplotě a tlaku vodíku 0,3 MPa až do spotřebování vypočteného objemu vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát zahustí ve vakuu a zbytek se rozpustí v malém množství diethyletheru. Po 3 hodinách stání při teplotě místnosti vytvořený krystalizát byl odsát, promyt malým množstvím diethyletheru a sušen ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se 21,8 g (99,6 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 135 - 137 °C a $R_f = 0,235$ (mobilní fáze 3).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 438$

c) Hydrochlorid [1-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-hydrazinu

21,8 g (0,0498 mol) N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N'-[1-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-hydrazinu bylo rozpuštěno ve 100 ml kyseliny trifluoroctové a roztok byl míchán 1 hod při pokojové teplotě. Nadbytečná kyselina trifluoroctová byla oddělena ve vakuu, zbytek byl rozpuštěn v 50 ml vody a zalkalizován 10 % vodným roztokem uhličitanu sodného. Roztok byl důkladně extrahován dichlormethanem, spojené extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým a odpařeny ve vakuu. Takto získaný zbytek byl převeden do ethylacetátu a přidavkem etherového roztoku chlorovodíku převeden na hydrochlorid. Po rekrytalizaci z bezvodého ethanolu se získá 6,2 g (33,3 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 160-162 °C.

$C_{20}H_{23}N_3O_2 + HCl$ (373,88)

Vypočteno: C 64,25 H 6,47 N 11,24 Cl 9,48

Nalezeno: 64,14 6,46 10,99 9,46

d) 2,4-dihydro-5-fenyl-2-[1-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-3H-1,2,4-triazol-3-on

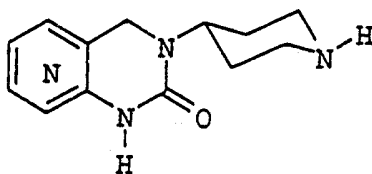
Roztoky 5,56 g (0,0165 mol) [1-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-hydrazinu v 60 ml tetrahydrofuranu a 3,7 g (0,0177 mol) N-(ethoxykarbonyl)-benzthionamidu v 30 ml tetrahydrofuranu byly smíseny a 1 hod vařeny pod zpětným chladičem, přičemž se uvolňoval sirovodík. Rozpouštědlo bylo oddestilováno ve vakuu, zbylý olejovitý zbytek byl vařen s malým množstvím acetonitrilu. Roztok byl ponechán ochladit, byl ochlazen zvnějšku ledovou vodou a získaná sraženina byla odsáta. Získá se 4,0 g (52 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 142 °C a $R_f = 0,38$ (mobilní fáze 4). IR (KBr): 1685,7 cm^{-1} (C=O)

e) 2,4-dihydro-5-fenyl-2-(4-piperidinyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on

Směs 9,0 g (0,0193 mol) 2,4-dihydro-5-fenyl-2-[1-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonyl)-4-piperidinyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu, 50 ml tetrahydrofuranu a 70 ml diethylaminu byla míchána při pokojové teplotě až do ukončení reakce, jejíž průběh byl sledován chromatografií na tenké vrstvě. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, zbytek smísen s 300 ml vody a vystaven 30 minutovému působení ultrazvuku. Směs byla přefiltrována pro odstranění nerozpuštěných podílů a vodný filtrát byl odpařen ve vakuu. Získaný zbytek byl vařen s malým množstvím ethanolu a po ochlazení odfiltrován. Po usušení se získá 0,58 g (12,3 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 294 °C (rozkl.) a $R_f = 0,1$ (mobilní fáze 1).
IR (KBr): 1681,8 cm^{-1} (C=O)

Příklad A3

Výroba sloučenin obecné struktury:



3,4-dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-pyrido[2,3-d]pyrimidinon

a) N-(2-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

K roztoku 94,1 g (1,0 mol) 2-aminopyridinu a 173 ml (1,25 mol) triethylaminu v 400 ml dichlormethanu bylo přikapáváno za vnějšího chlazení ledovou vodou 132,5 g (1,099 mol) pivaloylchloridu ve 150 ml dichlormethanu. Roztok byl míchán 2 hod při pokojové teplotě a získaný triethylaminhydrochlorid byl odfiltrován. Filtrát byl promyt vodou a dvakrát 5 % vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom vysušen nad síranem sodným. Po obvyklém zpracování se

získá 157,5 g (88,4 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 74 - 76 °C.

Odpovídajícím způsobem se získá:

N-(4-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

Výtěžek: 74 % teorie

Teplota tání: 137 - 140 °C (diizopropylether)

IR (KBr): 1687 cm^{-1} (C=O)

b) N-(3-formyl-2-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

Při udržování reakční teploty -78 °C bylo přikapáváno k roztoku 89,1 g (0,5 mol) N-(2-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamidu v 300 ml bezvodého tetrahydrofuranu 781 ml (1,25 mol) 1,6-molárního roztoku n-butyllithia v n-hexanu. Směs se ponechá pomalu ohřát na 0 °C a míchá se při této teplotě 3 hod. Potom se ponechá znovu ochladit na -78 °C a za udržování této teploty se přikapává roztok 109,6 g (1,5 mol) dimethylformamidu v 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se nechá ohřát na 0 °C a vmíchá se do 1 l ledové vody. Roztok se potom okyselí 12 % vodnou kyselinou chlorovodíkovou, zalkalizuje přísadkou pevného uhličitanu draselného a důkladně extrahuje diethyletherem. Spojené etherové extrakty se suší nad síranem sodným a odpaří. Krystalický zbytek měl po rekrystalizaci z diizopropyletheru teplotu tání 83 °C. Výtěžek: 94,0 g (91,2 % teorie).

Odpovídajícím způsobem se získá:

(1) N-(4-formyl-3-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

Výtěžek: 52 % teorie

R_f: 0,5 (dichlormethan/methanol/konc. amoniak 90/10/0,1 v/v/v)

IR (KBr) hydrochloridu. 1695 cm^{-1} (C=O)

MS: M⁺ = 206

(2) N-(3-formyl-4-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

Načervenalý olej získaný v kvantitativním výtěžku byl dále zpracován bez dalšího čištění.

c) N-[3-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-2-pyridiny]-2,2-dimethylpropanamid

Roztok 8,2 g (0,0398 mol) N-(3-formyl-2-pyridiny)-2,2-dimethylpropanamidu a 7,6 g (0,04 mol) 4-amino-1-(fenylmethyl)piperidinu v 80 ml methanolu byl po částech smísen s 1,7 g (0,045 mol) borohydridu sodného a vařen pod zpětným chladičem celkem 24 hod. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným a zbavena rozpouštědla. Zbytek byl rozetřen s diizopropyletherem a odfiltrován. Získá se 6,0 g (39,6 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 138 °C.

Odpovídajícím způsobem se získá:

(1) N-[4-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-3-pyridiny]-2,2-dimethylpropanamid

Výtěžek: 94 % teorie

R_f: 0,4 (dichlormethan/methanol/konc. amoniak 90/10/0,1 v/v/v)

Nažloutlý olej byl použit bez dalšího čištění v následujícím stupni.

(2) N-[3-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-4-pyridiny]-2,2-dimethylpropanamid

Výtěžek: 11,6 % teorie

IR (KBr): 1689 (C=O) cm⁻¹

d) 2-amino-3-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-pyridin

Směs 6,0 g (0,0158 mol) N-[3-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-2-pyridiny]-2,2-dimethylpropanamidu a 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové byla vařena 3 hod pod zpětným chladičem. Směs byla odpařena ve vakuu, zbytek

rozpuštěn v malém množství vody a přidavkem pevného uhličitanu draselného zalkalizován. Provede se několikanásobná extrakce ethylacetátem, zahuštěné extrakty se suší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek byl důkladně rozetřen s diisopropyletherem za získání 4,2 g (89,7 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 114 °C.

Odpovídajícím způsobem se získá:

(1) 3-amino-4-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]methyl]pyridin

Výtěžek: 96 % teorie

R_f: 0,42 (dichlormethan/methanol/konc. amoniak 90/10/0,1 v/v/v)

Nažloutlý olej byl použit bez dalšího čištění v následujícím stupni.

(2) 4-amino-3-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]methyl]pyridin

Výtěžek: kvantitativní

Nažloutlý olej byl použit bez dalšího čištění v následujícím stupni.

e) 3,4-dihydro-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2(1H)-pyrido[2,3-d]-pyrimidinon

Směs 4,2 g (0,0142 mol) 2-amino-3-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-pyridinu, 2,4 g (0,0148 mol) N,N'-karbonyldiimidazolu a 50 ml dimethylformamidu byla zahřívána 30 min při 100 °C. Ještě teplá směs byla vmíchána do 300 ml ledové vody, vytvořená sraženina odfiltrována a rekrystalizována z acetonitrilu. Po sušení ve vakuu se získá 4,5 g (98,3 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 187 °C.

Odpovídajícím způsobem se získá:

(1) 3,4-dihydro-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2(1H)-pyrido[3,4-d]-pyrimidinon

Bezbarvé krystaly

Výtěžek: 33 % teorie

IR (KBr): 1676 cm⁻¹ (C=O)

MS: M⁺ = 322

(2) 3,4-dihydro-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2(1H)-pyrido[4,3-d]-pyrimidinon

Teplota tání 155 °C (rozkl)

Výtěžek: 99 % teorie

IR (KBr): 1680 cm^{-1} (C=O)

f) 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-pyrido[2,3-d]-pyriminon

Roztok 4,7 g (0,0146 mol) 3,4-dihydro-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2(1H)-pyrido[2,3-d]-pyrimidinonu v 50 ml methanolu byl hydrogenován při teplotě 50 °C a v přítomnosti 2,0 g 20 % paladiového uhlí až k ukončení odběru vodíku. Po odstranění katalyzátoru a rozpouštědla se získá 3,3 g (97,3 % teorie) bezbarvého oleje $R_f = 0,35$ (FM1).

IR (KBr): 1660,6 cm^{-1} (C=O)

Odpovídajícím způsobem se získá:

(1) 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-pyrido[3,4-d]pyrimidinon

Bezbarvé krystaly

Výtěžek: 95 % teorie

IR (KBr): 1662 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 232$

(2) 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-pyrido[4,3-d]-pyrimidinon

Nažloutlá pryskyřice

Výtěžek: 97 % teorie

IR (KBr) : 1672 cm^{-1} (C=O)

R_f : 0,12 (FM1)

Příklad A4

Methylester kyseliny 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-oxochinazolin-7-karboxylové

a) (E)-1-(dimethylamino)-2-[4-(methoxykarbonyl)-2-nitrofenyl]ethen

Směs 98,3 g (0,504 mol) methylesteru kyseliny 4-methyl-3-nitrobenzoové, 78,0 g (0,655 mol) dimethylacetalu N,N-dimethylformamidu a 1 l dimethylformamidu byla zahřívána 3 hod na 140 °C. Rozpouštědlo bylo oddestilováno ve vakuu a zbytek důkladně rozetřen s 1 l methanolu. Po sušení ve vakuu se získá 119,5 g (94,7 % teorie) červené amorfnní látky, která byla dále zpracována bez dalšího čištění.

b) 4-(methoxykarbonyl)-2-nitrobenzaldehyd

Ke směsi 119,5 g (0,478 mol) (E)-1-(dimethylamino)-2-[4-(methoxykarbonyl)-2-nitrofenyl]-ethenu a 1,3 l směsi voda-tetrahydrofuran (1/1 v/v) bylo po částech přidáno 308,0 g (1,44 mol) jodistanu sodného, přičemž teplota byla vnějším chlazením ledovou vodou udržována pod +30 °C. Směs byla míchána ještě 2,5 hod při pokojové teplotě a následně zfiltrována. Sraženina byla důkladně promyta ethylacetátem. Organická fáze byla oddělena, vodná fáze několikrát extrahována ethylacetátem. Spojené ethylacetátové fáze byly sušeny nad síranem sodným a odpařeny ve vakuu. Olej krystalizující po 1 dni byl dále zpracováván bez dalšího čištění. Výtěžek: 87 g (87 % teorie).

c) Methylester kyseliny 4-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-3-nitrobenzoové

K roztoku 41,0 g (0,215 mol) 4-amino-1-(fenylmethyl)-piperidinu a 45,0 g (0,215 mol) 4-(methoxykarbonyl)-2-nitrobenzaldehydu v 1 l methanolu se přidává při pokojové teplotě po částech 8,3 g (0,22 mol)

borohydridu sodného a směs se míchá ještě 30 min při stejné teplotě. Směs byla vmíchána do 1 l ledové vody a extrahována opakovaně terc.-butylmethyletherem. Spojené extrakty byly sušeny nad síranem sodným a zahuštěny ve vakuu, zbytek rozpuštěn v co nejmenším množství methanolu a působením methanolového roztoku chlorovodíku převeden na hydrochlorid. Krystalická sůl byla odfiltrována, promyta methanolem a diethyletherem, převedena do vody a zalkalizována vodným roztokem uhličitanu draselného. Získaná směs byla opět několikrát extrahována ethylacetátem, spojené extrakty sušeny nad síranem sodným a odpařeny. Získá se 58,2 g (70,6 % teorie) žlutočerveného oleje, který byl zpracován bez dalšího čištění.

d) Methylester kyseliny 3-amino-4-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]-amino]methyl]-benzoové

Roztok 58,0 g (0,151 mol) methylesteru kyseliny 4-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-3-nitrobenzoové v 800 ml methanolu byl hydrogenován v přítomnosti 10 g 5 % rhodiového uhlí 7 hod při pokojové teplotě. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát odpařen ve vakuu. Získá se 50,0 g (93,7 % teorie) bezbarvých krystalů, které se použijí bez dalšího čištění.

e) Methylester kyseliny 3,4-dihydro-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-oxochinazolin-7-karboxylové

Vyroben analogicky k příkladu A3e) z methylesteru kyseliny 3-amino-4-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-benzoové a N,N'-karbonyl-diimidazolu s výtěžkem 66,3 % teorie. Slabě nažloutlé krystaly.

IR (KBr): 1714,6; 1664,5 cm^{-1} (C=O)

f) Methylester kyseliny 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-oxochinazolin-7-karboxylové

Roztok 35,5 g (0,0936 mol) methylesteru kyseliny 3,4-dihydro-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2(1H)-oxochinazolin-7-karboxylové ve 400 ml methanolu byl hydrogenován v přítomnosti 5 g 10 % paladiového uhlí 5 hod při 50 °C. Katalyzátor byl odfiltrován, filtrát odpařen ve vakuu. Zbytek byl rozetřen se 150 ml ethylacetátu a odfiltrován. Po sušení ve vakuu se získá 20,4 g (75,3 % teorie) bezbarvých krystalů, které byly použity bez dalšího čištění.

IR (KBr): 1718,5; 1672,2 cm⁻¹ (C=O)

Odpovídajícím způsobem se získá:

(1) 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinon

R_f: 0,3 (FM1)

IR (KBr): 1662,5 cm⁻¹ (C=O)

(2) 3,4-dihydro-8-methoxy-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinon

R_f: 0,35 (FM1)

(3) 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinon

R_f: 0,40 (FM1)

Příklad A5

trifluoracetát 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-1H-thieno[3,4-d]pyrimidin-2-onu

a) Methylester kyseliny 4-(ethoxykarbonylamino)-thiofen-3-karboxylové

Směs 50,0 g (0,258 mol) hydrochloridu methylesteru kyseliny 4-aminothiofen-3-karboxylové, 700 ml toluenu, 26 g (0,257 mol) triethylaminu a 27 ml (0,283 mol) ethylesteru kyseliny chloruhličitě byla vařena 5 hod pod zpětným chladičem. Směs byla zbavena filtrací

nerozpustných podílů, filtrát byl odpařen ve vakuu a zbytek byl rekrystalizován z petroletheru. Bylo získáno 59,0 g (99,8 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 52 °C.

Odpovídajícím způsobem se z methylesteru kyseliny 3-aminothiofen-2-karboxylové a ethylesteru kyseliny chloruhličitě získá krystalický methylester kyseliny 3-(ethoxykarbonylamino)-thiofen-2-karboxylové s výtěžkem 98,7 % teorie.

IR (KBr): 1739,7; 1622 cm⁻¹ (C=O, C=C)

b) 4-(ethoxykarbonylamino)-thiofen-3-karboxaldehyd

K ledové suspenzi 12,9 g (0,34 mol) lithiumaluminiumhydridu v 800 ml terc.-butyl-methyletheru byl při reakční teplotě ca 0 °C přikapáván roztok 59,1 g (0,258 mol) methylesteru kyseliny 4-(ethoxykarbonylamino)-thiofen-3-karboxylové ve 200 ml terc.-butylmethyletheru a směs byla potom ještě 2 hod míchána při 10 °C. Potom bylo postupně přikapáváno 13 ml vody, 13 ml 2N vodného hydroxidu sodného a 39 ml vody a směs byla míchána 1 hod při pokojové teplotě. Směs byla zfiltrována a k filtrátu bylo po částech přidáno za míchání 500 g aktivovaného oxidu manganičitého. Po ukončení reakce sledované chromatografií na tenké vrstvě byla směs znovu zfiltrována a filtrát odpařen ve vakuu. Krystalicky tuhnoucí zbytek byl dále zpracováván bez dalšího čištění. Výtěžek: 28,2 g (54,9 % teorie).

Odpovídajícím způsobem se získá z methylesteru kyseliny 3-(ethoxykarbonylamino)-thiofen-2-karboxylové 3-(ethoxykarbonylamino)-thiofen-2-karboxaldehyd. Výtěžek 71,9 % teorie.

c) 4-[[[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-3-(ethoxykarbonylamino)-thiofen

Směs 28,2 g (0,142 mol) 4-(ethoxykarbonylamino)-thiofen-3-karboxaldehydu, 28,2 g (0,141 mol) 4-amino-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)piperidinu a 300 ml toluenu byla vařena s použitím odlučovače vody až do ukončení tvorby vody pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo dostraněno ve vakuu, zbytek rozpuštěn ve 300 ml methanolu a při pokojové teplotě bylo po částech přidáváno 5,5 g (0,145 mol) borohydridu sodného. Směs byla míchána ještě 1 hod při pokojové teplotě, potom odpařena ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi vodu a terc.-butylmethylether. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným a ve vakuu zbavena rozpouštědla. Olejovitý zbytek byl dále zpracováván bez dalšího čištění. Výtěžek: 54,0 g (99,9 % teorie).

Odpovídajícím způsobem se získá z 3-(ethoxykarbonylamino)-thiofen-2-karboxaldehydu, 4-amino-1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)piperidinu a borohydridu sodného 2-[[[1(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-3-(ethoxykarbonylamino)thiofen. Výtěžek 100 % teorie.

IR (KBr): 1728,1; 1693,4 cm^{-1} (C=O)

d) 3,4-dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-1H-thieno[3,4-d]pyrimidin-2-on

Roztok 54,0 g (0,141 mol) 4-[[[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-3-(ethoxykarbonylamino)thiofenu v 300 ml dimethylformamidu byl vařen 4 hod pod zpětným chladičem. Po ukončení reakce sledované chromatografií na tenké vrstvě byla ještě teplá směs vmíchána do 1 l ledové vody. Krystalická sraženina byla odfiltrována a sušena v sušárně s cirkulujícím vzduchem při 30 °C. Výtěžek: 47,5 g (99,8 % teorie).

Odpovídajícím způsobem se získá z 2-[[[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]amino]methyl]-3-(ethoxykarbonylamino)thiofenu 3,4-dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-1H-thieno[3,4-d]pyrimidin-2-on. Výtěžek 71 % teorie. Bezbarvé krystaly s teplotou tání 200 °C (acetonitril).
IR (KBr): 1683,8; 1654,8 cm⁻¹ (C=O)

e) 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-1H-thieno[3,4-d]pyrimidin-2-on-trifluoracetát

Směs 10,0 g (0,0296 mol) 3,4-dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-1H-thieno[3,4-d]pyrimidin-2-onu a 50 ml kyseliny trifluoroctové byla míchána 30 min při pokojové teplotě. Po odstranění nadbytečné kyseliny trifluoroctové byl zbytek rozetřen s diethyletherem a odfiltrován. Získá se 5,8 g (55,8 % teorie) bezbarvých krystalů, které se použijí bez dalšího čištění.
IR (KBr): 1664,5 cm⁻¹ (C=O)

Odpovídajícím způsobem se získá z 3,4-dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-onu a kyseliny trifluoroctové krystalický 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-on-trifluoracetát.

Výtěžek 100 % teorie.

IR (KBr): 1685,7; 1656,8 cm⁻¹ (C=O)

Příklad A6

Hydrochlorid 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)chinolonu

Směs 1,1 g (4,949 mmol) 3-(4-pyridiny)-2(1H)chinolonu (D. R. Bragg a D. G. Wibberley, J. Chem. Soc. 1961, 5074 - 5077), 100 ml ethanolu, 5 ml (5 mmol) 1N kyseliny chlorovodíkové a 0,2 g oxidu platičitého byla hydrogenována 4 hod při pokojové teplotě. Katalyzátor byl odfiltrován, filtrát odpařen ve vakuu a zbytek rozetřen

s izopropanolem. Získané krystaly byly odsáty, promyty izopropanolem a diethyletherem a sušeny ve vakuu. Výtěžek: 0,64 g (56,2 % teorie).

IR (KBr): $1666,4\text{ cm}^{-1}$ (C=O)

MS: $M^+ = 230$

$m/e = 146, 84$

Příklad A7

3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinolon

Směs 8,6 g (0,0387 mol) 3-(4-pyridiny)-2(1H)chinolonu, 1,2 l ethanolu, 39 ml (0,039 mol) 1N kyseliny chlorovodíkové a 8,0 g 10 % paladiového uhlí byla hydrogenována až do odběru přibližně 0,08 mol vodíku při teplotě $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs byla zbavena katalyzátoru, filtrát odpařen ve vakuu, zbytek převeden do 200 ml vody a byl přidán amoniak. Byla přidávána kuchyňská sůl až k nasycení a směs byla kontinuálně extrahována dichlormethanem za použití perforátoru. Dichlormethanová fáze byla odpařena, zbytek byl oddělen od vedlejších produktů na silikagelu s mobilní fází FM1. Zahuštěné frakce byly spojeny, rozpouštědlo bylo odděleno a zbytek rozpuštěn v malém množství izopropanolu a převeden ethanolickým roztokem chlorovodíku na hydrochlorid. Bezbarvé krystaly. Výtěžek: 2,68 g (26,2 % teorie).

MS: $M^+ = 228$

IR (KBr): 1651 cm^{-1} (C=O)

Příklad A8

5-chlor-3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinon

Ledový roztok 6,3 g (0,0177 mol) 5-chlor-3,4-dihydro-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2(1H)-chinazolinonu (vyroben analogicky s příkladem A4e)) v 50 ml dichlormethanu byl za udržovdní reakční teploty $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po kapkách mísen s 3,34 g (0,0234 mol) α -

chlorethylesteru kyseliny chloruhličité a směs byla ponechána pomalu ohřát na pokojovou teplotu. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, zbytek převeden do 50 ml methanolu a 4 hod vařen pod zpětným chladičem. Po ochlazení byla získaná bezbarvá sraženina odfiltrována. Výtěžek: 2,0 g (42,5 % teorie).
IR (KBr): 1666,4 cm^{-1} (C=O)

Příklad A9

Hydrobromid 6-brom-3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinonu

K roztoku 6,16 g (0,075 mol) octanu sodného a 11,565 g (0,05 mol) 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinonu ve směsi 150 ml ledové kyseliny octové a 35 ml vody byl přikapáván za míchání a udržování reakční teploty 13 až 15 °C roztok 8,8 g (0,055 mol) bezvodého bromu v 20 ml ledové kyseliny octové. Směs byla zfiltrována a filtrát odpařen ve vakuu. Zbytek byl pro odstranění anorganických podílů převeden vždy do 50 ml dichlormethanu, zfiltrován a odpařen, potom rozetřen s malým množstvím acetonitrilu, přičemž došlo ke krystalizaci. Krystaly byly odsáty, promyty směsí acetonitril/diethylether (1/1 v/v) a po usušení ve vakuu bylo získáno 5,5 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 288 °C (rozkl.). Zpracováním matečných louhů se získá dalších 4,5 g materiálu stejné kvality.

Celkový výtěžek: 10,0 g (51 % teorie).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ (391,10)

Nalezeno: C 39,92 H 4,38 Br 40,86 N 10,74

Vypočteno: 39,72 4,36 41,56 10,24

IR (KBr): 1670,3 cm^{-1} (C=O)

Příklad A10

3-(4-piperidiny)-2,4(1H,3H)-chinazolindion

a) 2-amino-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-benzamid

K ledovému roztoku 28 ml (134 mmol) 4-amino-1-(fenylmethyl)piperidinu v 200 ml tetrahydrofuranu bylo po částech přidáno 21,9 g (134 mmol) anhydridu kyseliny izatové. Získaná suspenze byla míchána 2,5 hod při pokojové teplotě a 2,5 při teplotě varu pod zpětným chladičem a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl rozpuštěn ve 100 ml horkého ethanolu a získaný roztok za horka filtrován s přidavkem 5 g aktivního uhlí. Po ochlazení získaná krystalická kaše byla odsáta, promyta diizopropyletherem a sušena ve vakuu při 50 °C. Získá se 28,3 g bezbarvých krystalů. Ze spojených matečných louhů je možno izolovat ještě dalších 5,1 g produktu stejné kvality. Celkový výtěžek: 33,4 g (80,6 % teorie).

IR (KBr) : 1620 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 309$

b) 3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2,4(1H 3H)-chinazolindion

Analogicky s příkladem A3e) byla uvedená látka vyrobena z 2-amino-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-benzamidu a N,N'-karbonyldiimidazolu s výtěžkem 97,8 % teorie. Bezbarvé krystaly s teplotou tání 223 °C.

IR (KBr): 1720; 1647 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 335$

c) 3-(4-piperidiny)-2,4(1H,3H)-chinazolindion

Vyroben analogicky s příkladem A3f) z 3-(1-(fenylmethyl)-4-piperidiny)-2,4(1H,3H)-chinazolindionu hydrogenolýzou v přítomnosti paladiového uhlí. Výtěžek 70 % teorie.

R_f: 0,075 (FM1)

IR (KBr): 1703; 1657 cm⁻¹ (C=O)

Příklad A11

3,4-dihydro-3-[1-(4-piperidiny)-4-piperidiny]-2(1H)-chinazolinon

a) 3,4-dihydro-3-[1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-4-piperidiny]-2(1H)-chinazolinon

Směs 5,75 g (0,0249 mol) 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinonu, 4,75 g (0,0251 mol) 1-(fenylmethyl)-4-piperidinonu a 100 ml ethanolu byla vložena na 30 min do ultrazvukové lázně, potom bylo přidáno 9,5 ml (0,031 mol) izopropylátu titaničitého a po 10 min vznikla krystalická kaše. Směs byla ohřívána s dalším použitím ultrazvukové lázně 2,5 hod na maximálně 35 °C, potom ponechána ochladit na pokojovou teplotu a po částech bylo přidáno 1,05 g (0,0167 mol) kyanoborohydridu sodného, přičemž se udržovalo zředěným methanolickým roztokem chlorovodíku pH 5 - 6, a směs byla udržována 24 hod při pokojové teplotě. Potom bylo opět přidáno 1,05 g (0,0167 mol) kyanoborohydridu sodného a byl opakován popsáný postup. Po celkem 48 hod reakce bylo provedeno vysrážení přídavkem vody a zpracování obvyklým způsobem. Vysrážený surový produkt byl čištěn chromatograficky na silikagelu s použitím FM4 pro eluci. Získá se 7,05 g (70 % teorie) bezbarvé krystalické látky.

Odpovídajícím způsobem se získá z tropinonu a 1-(fenylmethyl)piperazinu exo-4-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-1-fenylmethylpiperazin s výtěžkem 48,9 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s R_f = 0,36 (FM1).

b) 3,4-dihydro-3-[1-(4-piperidiny)-4-piperidiny]-2(1H)chinazolinon

Vyroben analogicky s příkladem A3f) z 3,4-dihydro-3-[1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-4-piperidiny]-2(1H)-chinazolinonu

hydrogenolýzou, vždy s použitím Pearlmansova katalyzátoru s výtěžkem 92 % teorie. Bezbarvé krystaly s $R_f = 0,48$ (Macherey-Nagel, POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ hotové fólie pro DC; mobilní fáze: dichlormethan/methanol/cyklohexan/konc. amoniak 68/20/10/5 v/v/v/v).
IR (KBr): $1660,6 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)
MS: $M^+ = 314$

Příklad A12

Acetát 3-(4-piperidiny)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahydro-2(1H)-chinazolinonu

Roztok 5,0 g (17,17 mmol) acetátu 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinonu v 70 ml methanolu byl hydrogenován při pokojové teplotě v přítomnosti 1,0 g oxidu rhoditého-oxidihydrátu platičitého jako katalyzátoru (46,45 % rhodium, 20,15 % platina) až do ukončení odběru vodíku. Od směsi byl oddělen katalyzátor a rozpouštědlo, zbytek byl rozetřen s 10 ml diizopropyletheru a několika kapkami izopropanolu a získaný krystalizát byl odsát. Po sušení ve vakuu se získá 4,4 g (86,2 % teorie) bezbarvých krystalů s $R_f = 0,3$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak 7,5/2,5/0,5 v/v/v).
IR (KBr) : 1641 cm^{-1} (C=O)
MS: $M^+ = 237$

Příklad A13

1,1-dioxido-2-(4-piperidiny)-3(4H)-1,2,4-benzothiadiazinon

a) Amid kyseliny 2-nitro-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-benzensulfonové

Za vnějšího chlazení ledovou vodou byl přikapáván k roztoku 38,0 g (0,2 mol) 4-amino-1-(fenylmethyl)piperidinu a 22,0 g (0,22 mol) triethylaminu v 250 ml chloroformu roztok 44,3 g (0,2 mol) 2-nitrobenzensulfonylchloridu v 250 ml chloroformu. Po odstranění

chlazení byla směs míchána ještě dalších 30 min při pokojové teplotě a potom dvakrát vytřepána vždy 1 l vody. Vodné extrakty byly ještě jednou extrahovány 100 ml dichlormethanu, spojené organické fáze potom sušeny nad síranem sodným a odpařeny ve vakuu. S výtěžkem 75,0 g (99,9 % teorie) získaná vysoce viskózní, světlěhnědá látka byla dále zpracována bez dalšího čištění.

IR (KBr): 3363,7 (NH); 1541,0 (NO₂); 1365,5 (NO₂ nebo SO₂); 1346,2 (NO₂ nebo SO₂); 1168,8 (SO₂) cm⁻¹

b) Amid kyseliny 2-amino-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyll]-benzensulfonové

K roztoku 75,0 g (0,2 mol) amidu kyseliny 2-nitro-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyll]-benzensulfonové ve 2,0 l ethanolu byl přikapáván při pokojové teplotě roztok 174,0 g (0,828 mol) dihydrátu dithioničitanu sodného v 700 ml vody. Po ukončení exothermní reakce se směs zahřívá 4,5 hod pod zpětným chladičem, ethanol se oddestiluje a zbylá vodná fáze několikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené dichlormethanové extrakty se suší nad síranem sodným a odpaří a zbytek se čistí s použitím směsi dichlormethan/methanol/konc. amoniak 80/20/0,25 (v/v/v) pro eluci chromatografií na koloně. Získá se 6,5 g (8,6 % teorie) vysoce viskózního oleje.

IR (KBr): 1319,2, 1153,4 cm⁻¹ (SO₂)

c) 1,1-dioxido-2-[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyll]-3(4H)-1,2,4-benzothiadiazinon

Vyrobený analogicky s příkladem A3e) z amidu kyseliny 2-amino-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyll]-benzensulfonové a N,N'-karbonyldiimidazolu s výtěžkem 78 % teorie. Bezbarvé krystaly s teplotou tání 169 - 171 °C.

IR(KBr): 1693,4 (C=O); 1359,7, 1340,4, 1188,1 (SO₂) cm⁻¹

d) 1,1-dioxido-2-(4-piperidiny)-3(4H)-1,2,4-benzothiadiazinon

Vyrobený analogicky s příkladem A3f), vždy s použitím Pearlmansova katalyzátoru na místo paladiového uhlí. Výtěžek 90 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka.

IR (KBr): 1705,0 (C=O) cm⁻¹

Příklad A14

3,4-dihydro-2,2-dioxido-3-(4-piperidiny)-2,1,3-benzothiadiazin

a) 3,4-dihydro-2,2-dioxido-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2,1,3-benzothiadiazin

Při teplotě varu pod zpětným chladičem byl k roztoku 3,4 g (0,0354 mol) sulfamidu v 200 ml pyridinu přikapáván roztok 11,0 g (0,0372 mol) 2-amino-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-benzenmethanaminu v 200 ml pyridinu v průběhu 1,5 hod a směs byla poté 6 hod vařena pod zpětným chladičem. Ze směsi bylo odstraněno rozpouštědlo a zbytek čištěn chromatografií na koloně s použitím směsi ethylacetát/methanol 9/1 (v/v) jako eluentu. Získá se 5,5 g (43,5 % teorie) bezbarvé amorfnní látky.

IR(KBr): 1344,3, 1166,9 cm⁻¹ (SO₂)

b) 3,4-dihydro-2,2-dioxido-3-(4-piperidiny)-2,1,3-benzothiadiazin

Vyroben analogicky s příkladem A3f) z 3,4-dihydro-2,2-dioxido-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2,1,3-benzothiadiazinu katalytskou hydrogenací v přítomnosti paladiového uhlí v kvantitativním výtěžku. Bezbarvá amorfnní látka.

IR(KBr): 1263,3, 1105,1 cm⁻¹ (SO₂)

Příklad A15

D,L-4-fenyl-1-(4-piperidiny)-imidazolidin-2,5-dion

a) N²-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-D,L-fenylglycinamid

Směs 10,0 g (0,0398 mol) N²-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D,L-fenylglycinu, 7,57 g (0,0398 mol) 4-amino-1-(fenylmethyl)piperidinu, 10 ml triethylaminu, 12,8 g (0,0399 mol) TBTU a 5,4 g (0,0353 mol) hydrátu N-hydroxybenzotriazolu ve 200 ml směsi THF-DMF (1/1 v/v) byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek převeden do ethylacetátu, promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sušen nad síranem sodným a odpařen ve vakuu. Získá se 14,8 g (87,8 % teorie) bezbarvé amorfnní látky.

IR (KBr): 1701,1, 1676,0, 1652,9 cm⁻¹ (C=O)

Analogicky se získá z N²-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D,L-fenylalaninu a 4-amino-1-(fenylmethyl)-piperidinu s výtěžkem 85 % teorie N²-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-D,L-fenylalaninamid. Bezbarvá amorfnní látka s R_f = 0,83 (mobilní fáze: dichlormethan/cyklohexan/methanol/konc. amoniak = 70/15/15/2 v/v/v/v).

IR (KBr): 1683,8, 1651,0 cm⁻¹ (C=O)

b) Bis-trifluoracetát N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-D,L-fenylglycinamidu

Vyroben analogicky s příkladem A5e) z N²-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-D,L-fenylglycinamidu a kyseliny trifluoroctové v kvantitativním výtěžku. Bezbarvá amorfnní látka s R_f = 0,56 (FM1).

Analogicky se získá z N²-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-D,L-fenylalaninamidu s výtěžkem 92 % teorie bis-trifluoracetát N-[1-(fenylmethyl)-4-pirperidiny]-D,L-fenylalaninamidu.

IR (KBr): 1670,3 cm⁻¹ (C=O)

c) D,L-4-fenyl-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-imidazolidin-2,5-dion

Vyroben analogicky s příkladem A3e) z N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-D,L-fenylglycinamidu a N,N'-karbonyldiimidazolu s výtěžkem 57,3 % teorie. Bezbarvé krystaly s R_f = 0,68.

IR (KBr): 1774,4, 1712,7 cm⁻¹ (C=O)

Analogicky se získá z N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-D,L-fenylalaninamidu s výtěžkem 93 % teorie D,L-4-(fenylmethyl)-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-imidazolidin-2,5-dion. Bezbarvé jemné krystaly s R_f = 0,6 (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/cyklohexan/konc. amoniak = 7/1,5/1,5/0,2 v/v/v/v).

IR (KBr): 1764,8, 1708,8 cm⁻¹ (C=O)

MS: M⁺ = 363

d) D,L-4-fenyl-1-(4-piperidiny)-imidazolidin-2,5-dion

Vyroben analogicky s příkladem A3f) z D,L-4-fenyl-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-imidazolidin-2,5-dionu hydrogenolýzou v přítomnosti paladiového uhlí. Výtěžek 84,3 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s R_f = 0,5.

IR(KBr): 1766,7, 1706,9 cm⁻¹ (C=O)

Analogicky se získá z D,L-4-(fenylmethyl)-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-imidazolidin-2,5-dionu D,L-4-(fenylmethyl)-1-(4-piperidiny)-imidazolidin-2,5-dion. Bezbarvé krystaly s R_f = 0,24 (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/cyklohexan/konc. amoniak = 7/1,5/1,5/0,2 v/v/v/v).

IR (KBr): 1766,7, 1705,0 cm^{-1} (C=O)

Příklad A16

1,3-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(2H)-imidazo[4,5-c]chinolon

a) 1-[2-(acetylamino)fenyl]-2-bromethanon

K vroucímu roztoku 50,0 g (0,282 mol) 1-[2-(acetylamino)fenyl]ethanonu v 400 ml chloroformu bylo přikapáváno při pokojové teplotě 45,0 g (0,282 mol) suchého bromu. Rozpouštědlo bylo oddestilováno, zbytek rozdělen mezi dichlormethan a nasycený ledový roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, odpařena ve vakuu, zbytek rozetřen s diethyletherem a odsát. Usušením ve vakuu se získá 35,4 g (49 % teorie) bezbarvých krystalů s $R_f = 0,48$ (mobilní fáze: petrolether/ethylacetát 2/1 v/v).

IR (KBr): 1685,69, 1664,47 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 255/257$ (Br)

b) 4-[2-(acetylamino)fenyl]-1,3-dihydro-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2H-imidazol-2-on

K roztoku 26,3 g (0,138 mol) 4-amino-1-(fenylmethyl)piperidinu a 17,8 g (0,138 mol) DIEA v 300 ml dichlormethanu se přikapává roztok 35,4 g (0,138 mol) 1-[2-(acetylamino)fenyl]-2-bromethanonu v 150 ml dichlormethanu a směs se ponechá ještě 2 hod při pokojové teplotě. Za vnějšího chlazení ledem bylo přidáno 13,5 g (0,20 mol) kyanatanu sodného a 12 ml ledové kyseliny octové a směs se přes noc míchá v lázni tajícího ledu. Směs se promyje vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se oddělí. Zbytek se rozetře s 50 ml směsí ethylacetát-methanol (9/1 v/v), získané krystaly se odsají, promyjí ethylacetátem

a suší ve vakuu. Získá se 37,0 g (68,7 % teorie) bezbarvých krystalů s $R_f = 0,41$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol 9/1 v/v).

IR (KBr): 1678 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 390$ (Br)

c) 4-(2-aminofenyl)-1,3-dihydro-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2H-imidazol-2-on

Směs 3,0 g (7,68 mmol) 4-[2-(acetylamino)fenyl]-1,3-dihydro-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2H-imidazol-2-onu, 50 ml 5N hydroxidu sodného a 25 ml ethanolu byla 3 hod vařena pod zpětným chladičem. Po ochlazení byla organická fáze oddělena, sušena nad síranem sodným a odpařena ve vakuu. Získá se v kvantitativním výtěžku bezbarvá amorfnní látka s $R_f = 0,53$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol 9/1 v/v).

d) 1,3-dihydro-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2(2H)-imidazo[4,5-c]chinolon

Roztok 2,67 g (7,66 mmol) 4-(2-aminofenyl)-1,3-dihydro-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2H-imidazol-2-onu v 50 ml chloroformu byl smísen s 3,0 g paraformaldehydu a vařen 3,5 hod pod zpětným chladičem. Zbytek získaný po odpaření rozpouštědla byl převeden do 100 ml methanolu a okyselen methanolickým roztokem chlorovodíku. Po 1 hod míchání při pokojové teplotě bylo přilito 300 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Získaná směs byla opakovaně extrahována ethylacetátem, spojené extrakty byly sušeny nad síranem sodným a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu s použitím FM4 jako mobilní fáze. Ze spojených frakcí bylo izolováno 0,5 g (18,2 % teorie) bezbarvé amorfnní látky $R_f = 0,24$ (FM4).

IR (KBr): 1689 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 358$ (Br)

e) 1,3-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(2H-imidazo[4,5-c]chinolon

Vyroben analogicky s příkladem A3f) z 1,3-dihydro-3-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-2(2H)-imidazo[4,5-c]chinolonu hydrogenolýzou v přítomnosti paladiového uhlí s výtěžkem 98,5 % teorie. Bezbarvé krystaly s $R_f = 0,63$ (FM1).

Příklad A17

Výroba β -(methoxykarbonyl)-arenbutanových kyselin

Kyselina 3,5-dibrom-4-hydroxy- β -(methoxykarbonyl)-benzenbutanová

a) 4-(fenylmethoxy)-benzaldehyd

K roztoku 36,6 g (0,3 mol) 4-hydroxybenzaldehydu v 100 ml ethanolu byl postupně přikapáván roztok 12,0 g (0,3 mol) hydroxidu sodného ve 100 ml vody a roztok 36,5 ml (0,307 mol) benzylbromidu ve 100 ml ethanolu a směs byla ponechána 1 hod při 50 °C. Ethanol byl, nakonec s použitím vakua, v nejvyšší možné míře oddestilován, zbylá vodná emulze byla rozdělena mezi vodu a ethylacetát. Ethylacetátová fáze byla sušena nad síranem sodným a odpařena ve vakuu. Zbytek krystalizoval při rozetření s petroletherem a byl rekrystalizován z diizopropyletheru. Získá se 48,0 g (75,4 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 118 - 122 °C.

b) Kyselina 3-(methoxykarbonyl)-4-[(4-fenylmethoxy)fenyl]-3-butenová

K čerstvě připravenému roztoku 2,3 g (0,1 mol) sodíku ve 300 ml bezvodého methanolu bylo přidáno 14,6 g (0,1 mol) dimethylesteru kyseliny jantarové a po půlhodinovém míchání byl přikapáván roztok 21,2 g (0,1 mol) 4-(fenylmethoxy)-benzaldehydu ve 100 ml bezvodého methanolu. Potom byla směs 6 hod vařena pod zpětným chladičem,

methanol byl oddestilován za normálního tlaku a zbylá kaše ponechána 30 min při reakční teplotě 80 °C. Získaná viskózní kaše byla vmíchána do 1 l směsi ledová kyselina octová-voda (1/1 v/v), získaná směs byla opakovaně extrahována ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty byly extrahovány nasyceným roztokem uhličitanu draselného. Extrakty uhličitanu draselného byly opatrně okyseleny kyselinou octovou a potom opakovaně extrahovány ethylacetátem. Získané extrakty byly promyty vodou, sušeny nad síranem sodným a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl čištěn na koloně silikagelu s použitím směsi dichlormethan/petrolether/ledová kyselina octová 25/74/1 (v/v/v). Získá se bezbarvá, částečně krystalizující směs diastereomerů ve výtěžku 16,0 g (49 % teorie). $R_f = 0,68$ (mobilní fáze: ethylacetát/petrolether 1:2 v/v).

IR (KBr): $1699,2 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

Analogicky se získá:

(1) Z 3-(trifluormethyl)benzaldehydu a dimethylesteru kyseliny jantatrové kyselina 3-(methoxykarbonyl)-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-3-butanová, výtěžek 21 % teorie.

IR (KBr): $1738, 1726 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

ESI-MS: $(M-H)^- = 287$

$(M+H)^+ = 289$

$(M+Na)^+ = 311$

(2) Z 1-naftaldehydu a dimethylesteru kyseliny jantarové kyselina 3-(methoxykarbonyl)-4-(1-naftyl)-3-butenová ve výtěžku 60 % teorie.

Bezbarvý olej

IR (KBr): 1712 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 270$

(3) Z 3,5-dimethyl-4-fenylmethoxybenzaldehydu a dimethylesteru kyseliny jantarové kyselina 3-(methoxykarbonyl)-4-[3,5-dimethyl-4-fenylmethoxyfenyl]-3-butenová. Výtěžek 66 % teorie.

Bezbarvý olej, který byl dále zpracováván bez dalšího čištění.

(4) Z 4-amino-3,5-dibrombenzaldehydu a dimethylesteru kyseliny jantarové kyselina 4-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-3-(methoxykarbonyl)-3-butenová ve výtěžku 21 % teorie.

(5) Z 3-fenylmethoxybenzaldehydu a dimethylesteru kyseliny jantarové kyselina 3-methoxykarbonyl)-4-(3-fenylmethoxyfenyl)-3-butenová ve výtěžku 37 % teorie.

c) Kyselina 4-hydroxy- β -(methoxykarbonyl)-benzenbutanová

Vyrobena analogicky s příkladem A3f) z kyseliny 3-(methoxykarbonyl)-4-[(4-fenylmethoxy)fenyl]-3-butenové hydrogenolýzou v přítomnosti paladiového uhlí, výtěžek 96 % teorie. Bezbarvý olej s $R_f = 0,5$ (mobilní fáze: ethylacetát/petrolether/ledová kyselina octová 66,3/33,3/0,4 v/v/v).

Analogicky se získá:

(1) Z kyseliny 3-(methoxykarbonyl)-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-3-butenové kyselina β -(methoxykarbonyl)-3-(trifluormethyl)-benzenbutanová ve výtěžku 80 % teorie.

$R_f = 0,59$ (mobilní fáze: ethylacetát/petrolether 1/1 v/v).

ESI-MS: $(M-H)^+ = 289$

(2) Z kyseliny 3-(methoxykarbonyl)-4-(1-naftyl)-3-butenové, avšak s použitím oxidu platčitého jako katalyzátoru, kyselina β -(methoxykarbonyl)-1-naftalenbutanová. Výtěžek 31 % teorie.

IR (KBr): 1734, 1711 (C=O) cm^{-1}

MS: $M^+ = 272$

Jako vedlejší produkt byla izolována s výtěžkem 8,4 % teorie kyselina β -(methoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenbutanová.

IR (KBr): 1736, 1712 (C=O) cm^{-1}

MS: $M^+ = 276$

(3) Z kyseliny 3-(methoxykarbonyl)-4-[3,5-dimethyl-4-fenylmethoxyfenyl]-3-butenové kyselina 3,5-dimethyl-4-hydroxy- β -(methoxykarbonyl)-benzenbutanová. Výtěžek 48 % teorie.

$R_f = 0,11$ (FM1)

IR (KBr): 1716 (C=O) cm^{-1}

MS: $M^+ = 266$

(4) Z kyseliny 3-(methoxykarbonyl)-4-(3-fenylmethoxyfenyl)-3-butenové kyselina 3-hydroxy- β -(methoxykarbonyl)-benzenbutanová s výtěžkem 59 % teorie.

$R_f = 0,24$ (petrolether/ethylacetát/ledová kyselina octová 6/4/0,2 v/v/v)

IR (KBr): 1714 (C=O) cm^{-1}

MS: $M^+ = 238$

(5) Z kyseliny 3-(methoxykarbonyl)-4-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-3-butenové a v přítomnosti triethylaminu kyselina 4-amino- β -(methoxykarbonyl)-benzenbutanová v kvantitativním výtěžku.

$R_f = 0,53$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/ledová kyselina octová 90/10/1,5 v/v/v)

IR (KBr): 1728 (C=O) cm^{-1}

MS: $M^+ = 237$

d) Kyselina 3,5-dibrom-4-hydroxy- β -(methoxykarbonyl)-benzenbutanová

K roztoku 12,0 g (0,05 mol) kyseliny 4-hydroxy- β -(methoxykarbonyl)benzenbutanové v 200 ml ledové kyseliny octové bylo přidáno 150 ml vody a 8,0 g octanu sodného a potom byl přikapáván roztok 15,58 g (0,0975 mol) bromu v 60 ml ledové kyseliny octové. Směs se ponechá ještě 1 hod míchat při pokojové teplotě, odpaří se ve vakuu na dvě třetiny a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Ethylacetátové extrakty byly promyty vodou, sušeny nad síranem sodným a odpařeny ve vakuu. Po rozmíchání

s diizopropyletherem se získá bezbarvý krystalizát. Výtěžek: 12,0 g (62,2 % teorie).

$R_f = 0,4$ (mobilní fáze: ethylacetát/petrolether/ledová kyselina octová 49,8/49,8/0,4 v/v/v).

IR (KBr): 1724 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 394/396/398$ (Br_2)

Příklad A18

1-(3-pyridinyl)piperazin

a) 1-(fenylmethyl)-3-(3-pyridinyl)piperazin

K roztoku 5,0 g (0,0515 mol) 3-fluorpyridinu a 43,5 ml 1-(fenylmethyl)piperazinu v 300 ml bezvodého diethyletheru bylo přikapáváno při teplotě varu v průběhu 2,5 hod 56 ml (0,112 mol) 2M roztoku fenyllithia ve směsi cyklohexan-diethylether (7/3 v/v) a směs byla ponechána ještě 4 hod při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po obvyklém zpracování byl červený reakční produkt ve formě oleje čištěn na koloně silikagelu (30 - 60 μm) s použitím směsi FM1/cyklohexan (7/3 v/v) pro eluci. Získá se 12,0 g (92 % teorie) bezbarvého oleje s R_f 0,52 (FM4; Macherey-Nagel, POLYGRAM® SIL G/UV254 hotové plastové vrstvy pro TLC).

MS: $M^+ = 253$

b) 1-(3-pyridinyl)piperazin

Vyroben analogicky s příkladem A3f) z 1-(fenylmethyl)-3-(3-pyridinyl)piperazinu hydrogenolýzou v přítomnosti paladiového uhlí s výtěžkem 55 % teorie. Bezbarvý olej s R_f 0,35 (FM1).

IR (KBr): $1652,9\text{ cm}^{-1}$ (C=N)

Příklad A19Tris-trifluoracetát 1-(1-cyklohexyl-4-piperidiny)piperazinua) 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-piperazin

Roztok 15,0 g (0,8054 mol) 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperazinu a 14,26 ml (0,08053 mol) 1-(fenylmethyl)-4-piperidinonu v 250 ml methanolu byl přiveden přikapáváním kyseliny octové na pH mezi 5 a 6 a po částech smísen s celkem 4,13 g (0,0624 mol) 95 % kyanoborohydridu sodného, přičemž dalším přikapáváním kyseliny octové bylo udržováno pH od 5 do 6. Po 18 hod míchání při pokojové teplotě byla směs odpařena ve vakuu, zbytek nastaven na alkalické pH uhličitánem sodným a rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Po obvyklém zpracování ethylacetátové fáze bylo získáno 21,76 g (75,2 % teorie) vysoce viskózního bezbarvého oleje s R_f 0,66 (FM1).

b) 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-(4-piperidiny)piperazin

Vyroben analogicky s příkladem A3f) z 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]piperazinu hydrogenolýzou, avšak s použitím Pearlmansova katalyzátoru namísto paladiového uhlí, s výtěžkem 79,7 % teorie. Bezbarvé krystaly, R_f = 0,3 (FM1).

c) 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-(1-cyklohexyl-4-piperidiny)-piperazin

Vyroben analogicky s příkladem A 19a) z 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-(4-piperidiny)piperazinu a cyklohexanonu s výtěžkem 99 % teorie. Bezbarvý, vysoce viskózní olej.

MS: M^+ = 251

d) Tris-trifluoracetát 1-(1-cyklohexyl-4-piperidiny)l)piperazinu

Vyroben analogicky s příkladem A 5e) z 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-(1-cyklohexyl-4-piperidiny)l)piperazinu a kyseliny trifluoroctové v kvantitativním výtěžku. Bezbarvé krystaly $R_f = 0,2$ (FM1).

Příklad A20

Trihydrochlorid 1-(1-ethyl-4-piperidiny)l)piperazinu

a) 1-(1-ethyl-4-piperidiny)l)-4-(fenylmethyl)piperazin

Vyrobený analogicky s příkladem A 19a) z 1-ethyl-4-piperidinonu a 1-(fenylmethyl)piperazinu ve výtěžku 71 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s $R_f = 0,46$ (FM4).

b) Trihydrochlorid 1-(1-ethyl-4-piperidiny)l)piperazinu

Směs 36,3 g (0,126 mol) 1-(1-ethyl-4-piperidiny)l)-4-(fenylmethyl)piperazinu, 300 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 200 ml methanolu byla při pokojové teplotě a v přítomnosti 4,0 g 10 % paladiového uhlí hydrogenována až do ukončení odběru vodíku. Po obvyklém zpracování bylo získáno 22,9 g (59,3 % teorie) bezbarvé krystalické látky.

MS: $M^+ = 197$

Odpovídajícím způsobem se získá z exo-4-(8-methyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-1-(fenylmethyl)piperazinu (viz příklad A 11a)) hydrogenolýzou v přítomnosti paladiového uhlí s výtěžkem 91 % teorie trihydrochlorid exo-1-(8-methyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)piperazinu.

MS: $M^+ = 209$

Příklad A21

1-ethyl-4-(4-piperidinyl)piperidin

a) 1-(fenylmethoxykarbonyl)-4-(4-piperidinyl)piperidin

Ke směsi 72,375 g (0,3 mol) bipiperidin-dihydrochloridu, 1500 ml methanolu, 75 ml vody a 100 mg bromfenolové modři se přikapává za míchání při pokojové teplotě současně roztok 51,18 g (0,3 mol) benzylesteru kyseliny chloruhličitě v 75 ml toluenu a 6N hydroxid sodný (přibližně 80 ml), tak, že se barva indikátoru trvale střídala. Po ukončení přidávání, které trvalo přibližně 4 hod, byla směs zředěna 300 ml vody a rozpouštědlo bylo oddestilováno ve vakuu. Zbylá vodná fáze byla okyselena za vnějšího chlazení kyselinou chlorovodíkovou, opakovaně extrahována diethyletherem a potom bylo pH nastaveno do alkalické oblasati 50 % hydroxidem draselným. Směs byla opakovaně extrahována dichlormethanem, spojené dichlormethanové extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým a odpařeny ve vakuu. Zbylý bezbarvý vysoce viskózní pomalu krystalizující olej byl zpracován bez dalšího čištění. Výtěžek: 87,3 g (96,2 % teorie).

IR (KBr): 1701,1 cm^{-1} (C=O)

b) 1-ethyl-4-[1-fenylmethoxykarbonyl)-4-piperidinyl]piperidin

K roztoku 18,14 g (0,061 mol) 1-(fenylmethoxykarbonyl)-4-(4-piperidinyl)piperidinu v 450 ml směsi methanol-voda (1/1 v/v) bylo přidáno za míchání a udržování teploty 15 až 20 °C 10,05 g (0,152 mol) 95 % kyanoborohydridu sodného a 50 mg bromkresolového purpuru. Potom byl střídavě přikapáván roztok 10,57 g (0,24 mol) acetaldehydu v 50 ml methanolu a 1N kyselina chlorovodíková takovým způsobem, že se barva směsi průběžně měnila z modré na žlutou. Po úplném přidavku a ukončení reakce bylo pH směsi nastaveno na 2 a směs byla dvakrát extrahována vždy 200 ml diethyletheru. Vodná fáze byla nakonec zalkalizována a

opakovaně extrahována dichlormethanem. Spojené dichlormethanové extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým a odpařeny ve vakuu. Zbýlý bezbarvý krystalizující zbytek byl čištěn nakolonně silikagelu (30 - 60 μm) za použití FM1 pro eluci. Výtěžek bezbarvých krystalů s teplotou tání 93 - 96 °C: 7,9 g (39,2 % teorie).

IR (KBr): 1699,2 cm^{-1} (C=O)

c) 1-ethyl-4-(4-piperidiny)piperidin

Roztok 7,6 g (0,023 mol) 1-ethyl-4-[1-(fenylmethoxykarbonyl)-4-piperidiny)piperidinu ve směsi 70 ml methanolu, 30 ml vody a 10 ml ledové kyseliny octové byl hydrogenován v přítomnosti 10 % paladiového uhlí při pokojové teplotě a tlaku vodíku 0,3 MPa až do ukončení spotřeby vodíku. Po obvyklém zpracování byla získána požadovaná sloučenina jako bezbarvý olej v kvantitativním výtěžku.

Příklad A22

Hexahydro-1-methyl-4-(4-piperidiny)-1H-1,4-diazepin

a) hexahydro-1-methyl-4-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-1H-1,4-diazepin

Vyroben analogicky s příkladem A 11a) z hexahydro-1-methyl-1H-1,4-diazepinu a 1-(fenylmethyl)-4-piperidinonu s výtěžkem 35 % teorie. Bezbarvý viskózní olej. MS: $M^+ = 287$

Odpovídajícím způsobem byly získány:

(1) 1-methyl-4-(1-(fenylmethyl)-4-piperidiny)piperazin

z 1-methylpiperazinu a 1-(fenylmethyl)-4-piperidinonu. Výtěžek: 39,9 % teorie, bezbarvý viskózní olej.

(2) 1-acetyl-4-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]piperazin

z 1-acetylpiperazinu a 1-(fenylmethylu)-4-piperidinonu. Výtěžek:

24,2 % teorie, bezbarvý viskózní olej. R_f : 0,46 (mobilní fáze:

ethylacetát/methanol/konc. amoniak 50/50/2 v/v/v)

IR (KBr): 1647 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 301$

(3) 4-(dimethylamino)-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]piperidin

z 4-(dimethylamino)piperidinu a 1-(fenylmethyl)-4-piperidinonu.

Výtěžek: 28,9 % teorie; bezbarvý viskózní olej

R_f : 0,58 (mobilní fáze: ethylacetát/methanol/konc. amoniak 50/50/2 v/v/v)

MS: $M^+ = 301$

(4) 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-[4-fenylmethyl)-1-piperaziny]piperidin

z 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidinonu a 1-(fenylmethyl)-piperazinu.

Výtěžek: 86,6 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka

R_f : 0,58 (mobilní fáze: dichlormethan/methanol 9/1 v/v)

b) Hexahydro-1-methyl-4-(4-piperidiny)-1H-1,4-diazepin

Vyroben analogicky s příkladem A3f) z hexahydro-1-methyl-4-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-1H-1,4-diazepinu hydrogenolýzou, avšak s použitím Pearlmansova katalyzátoru namísto paladiového uhlí v kvantitativním výtěžku. Bezbarvý viskózní olej.

MS: $M^+ = 197$

Odpovídajícím způsobem byly získány:

(1) 1-methyl-4-(4-piperidiny)piperazin

z 1-methyl-4-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]piperazinu v kvantitativním výtěžku. Bezbarvý viskózní olej

MS: M+ - 183

(2) 1-acetyl-4-(4-piperidiny)piperazin

z 1-acetyl-4-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]piperazinu ve výtěžku 81,9 %
teorie. Bezbarvé krystaly.

IR (KBr): 1631 cm⁻¹ (C=O)

(3) 4-(dimethylamino)-1-(4-piperidiny)piperidin

z 4-(dimethylamino)-1-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]piperidinu ve
výtěžku 76,8 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka.

(4) Hydrochlorid 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-(1-
piperaziny)piperidinu

z 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-(4-(fenylmethyl)-1-piperaziny]-
piperidinhydrochloridu.

Výtěžek: 96 % teorie. Bezbarvé krystaly

R_f: 0,23 (mobilní fáze: dichlormethan/methanol 9/1 v/v)

Příklad A23

Bis-trifluoracetát 4-[(4-methyl-1-piperaziny)karbonyl]-piperidinu

a) Kyselina 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidinkarboxylová

Ke směsi 25,9 g (0,2 mol) kyseliny piperidin-4-karboxylové,
200 ml (0,2 mol) 1N hydroxidu sodného a 200 ml tetrahydrofuranu bylo
přidáno 48,0 g (0,22 mol) di-terc.-butylesteru kyseliny pyrouhličité
a směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Tetrahydrofuran
byl oddestilován, nakonec ve vakuu, a získaný vodný roztok okyselen
kyselinou citronovou. Získané bezbarvé krystaly byly odsáty a sušeny
při 40 °C v cirkulační sušárně. Výtěžek: 45,5 g (99,2 % teorie).

IR (KBr): 1733,9, 1662,5 cm⁻¹ (C=O)

b) 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-[(4-methyl-1-piperaziny]karbonyl]-piperidin

Vyroben analogicky s příkladem A15a) z kyseliny 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidin karboxylové a 1-methylpiperazinu v přítomnosti TBTU s výtěžkem 76 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s $R_f = 0,64$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak 50/50/1 v/v/v).

IR (KBr) : 1693, 1678 cm^{-1} (C=O)

Odpovídajícím způsobem byly vyrobeny:

(1) 1-methyl-4-[[4-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1-piperaziny]karbonyl]-piperidin

z kyseliny 1-methyl-4-piperidinkarboxylové a 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperazinu s výtěžkem 97 % teorie. Bezbarvé krystaly.

IR (KBr): 1683,8, 1629,8 cm^{-1} (C=O)

(2) 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-(izonikotinoyl)piperazin

z 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-piperazinu a kyseliny 4-pyridinkarboxylové. Výtěžek 76,8 % teorie. Bezbarvé krystaly s teplotou tání 139,2 -140,2 °C a R_f : - 0,84 (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak 90/10/1 v/v/v).

IR (KBr): 1689 ,5, 1625,9 cm^{-1} (C=O)

c) Bis-trifluoracetát 4-[(4-methyl-1-piperaziny]karbonyl]-piperidinu

Vyroben analogicky s příkladem A5e) z 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-[(4-methyl-1-piperaziny]karbonyl]-piperidinu a kyseliny trifluoroctové ve výtěžku 89 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka.

Odpovídajícím způsobem byly vyrobeny:

(1) 1-methyl-4-[(1-piperaziny]karbonyl]-piperidin

z 1-methyl-4-[[4-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1-piperaziny]karbonyl]-piperidinu a kyseliny trifluoroctové s výtěžkem 57 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka.

IR (KBr): 1679,9, 1645,2 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 211$

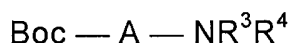
(2) Trifluoracetát 4-(izonikotinoyl)piperazinu

z 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-(izonikotinoyl)piperazinu a kyseliny trifluoroctové s výtěžkem 98,3 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka.

IR(KBr): 1676,0 cm^{-1} (C=O)

Příklad A24

Výroba sloučenin obecné struktury:



1-[N²-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lyzyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin

Ke směsi 18,8 g (0,0494 mol) Boc-Lys(Z)-OH, 6,5 g (0,05 mol) DIEA, 16 g (0,05 mol) TBTU, 6,6 g (0,049 mol) HOBt a 100 ml dimethylformamidu bylo přikapáváno za míchání 8,1 g (0,0494 mol) 1-(4-pyridinyl)piperazinu, rozpuštěného v 40 ml DMF a směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek převeden do ethylacetátu. Ethylacetátová fáze byla promyta postupně třikrát 70 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 70 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, sušena nad síranem sodným a zahuštěna ve vakuu. Získá se 24,2 g (93,2 % teorie) nažloutlého oleje, který byl použit bez dalšího čištění pro následující reakce.

IR (KBr): 1650, 1713 cm^{-1} (C=O)

R_f (FM1): 0,59

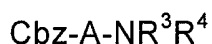
Analogicky byly vyrobeny:

A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
A9	C1	P ¹	63,2	0,4	FM1	(KBr):C=O 1705,0/1649
A4	C1		93,2	0,59	FM1	(KBr):C=O 1647,7/1712,7
A5	C1		66	0,55	FM1	(KBr):C=O 1655/1709
A5	C8		54	0,8	FM1	(KBr):C=O 1653/1713
A6	C8		91	0,8	FM1	(KBr):C=O 1645/1710,8
A10	C1		63	0,5	FM1	(KBr):C=O 1665/1695
A10	C8		30	0,41	FM4	(KBr):C=O 1662/1699

P¹ THF jako rozpouštědlo, roztok KHSO₄/NaCl

Příklad A25

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-(fenylmethoxykarbonyl)-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4pyridinyl)piperazin

Ke směsi 100 g (0,263 mol) Z-Lys(Boc)-OH, 86,1 g (0,268 mol) TBTU a 36,3 g (0,263 mol) HOBt v 600 ml dimethylformamidu bylo za míchání přidáno 43,0 g (0,263 mol) 1-(4-pyridinyl)piperazinu a 47,2 ml (0,268 mol) DIEA a směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla zahuštěna ve vakuu a zbytek rozdělen mezi ethylacetát a vodný nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného.

Vodná fáze byla ještě dvakrát extrahována směsí ethylacetát/methanol (10/1, v/v) a spojené organické fáze byly jednou promyty nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla po usušení nad síranem sodným zahuštěna ve vakuu a zbytek převeden do 750 ml ethylacetátu a čtyřikrát promyt 100 ml vody, šestkrát 100 ml 1 % roztoku hydrogensíranu draselného, jednou 100 ml vody, dvakrát 100 ml 3 % vodného roztoku amoniaku a dvakrát vždy 100 ml vody. Organická fáze byla po usušení nad síranem sodným zahuštěna. Bylo získáno 120 g (87 % teorie) požadovaného produktu jako oleje, který byl použit bez dalšího čištění pro následující reakce.

IR (KBr): 1709 cm^{-1} (C=O)

R_f: (FM1): 0,59

EI - MS: M⁺ = 525

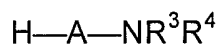
Analogicky byly vyrobeny:

A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
A3	C4		100				
A3	C3	triethylamin jako báze	100		0,8	FM1	(KBr):C=O 1643,3/1710,8
A11	C1		98,8		0,5	FM1	(KBr):C=O 1705,0/1643,3
A3	C1		81	EI:M ⁺ =525	0,59	FM1	(KBr):C=O 1708,8
A3	C5	LC/SiO ₂ /FM ₄	95	YED:M=525	0,67	FM4	
A3	C6	THF,LC/SiO ₂ /FM4	92		0,82	FM4	(KBr):C=O 1710,8/1641,3
A3	C8	P ¹	100				

P¹ Pro další reakce použit jako surový produkt

Příklad A26

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin

Ke směsi 24,2 g (46 mmol) 1-[N²-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazinu a 150 ml methylenchloridu bylo přidáno 150 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs míchána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla neutralizována přidávkem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze byla sušena a odpařena ve vakuu. Získá se 12 g (62 % teorie) požadované sloučeniny jako bezbarvého oleje.

IR (KBr): 1648 cm⁻¹ (C=O)

R_f (FM1): 0,5

Analogickým způsobem byly vyrobeny:

A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
A9	C1		100	0,4	FM2	(KBr):C=O 1676,0/1645,2
A4	C1		61,6	0,48	FM1	(KBr):C=O 1647,7/1712,7
A5	C1		55	0,42	FM1	(KBr):C=O 1651
A5	C8	P ¹	100	0,19	FM1	
A6	C1		82	0,3	FM1	(KBr):C=O 1647/1676
A6	C8	P ¹	100	0,23	FM1	(KBr):C=O 1674
A10	C1		38	0,55	FM1	(KBr):C=O 1643
A10	C8	P ¹	100	0,15	FM1	

P¹ Pro další reakce použit jako surový produkt

Příklad A27

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin

Roztok 120 g (0,228 mol) 1-[N²-(fenylmethoxykarbonyl)-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazinu v 1000 ml methanolu a 240 ml 1M vodného roztoku hydrogensíranu draselného byl hydrogenován v přítomnosti 30 g paladia na uhlí (10 %) při 20 °C a tlaku vodíku 0,3 MPa až do ukončení spotřeby vodíku. Katalyzátor byl odfiltrován, filtrát odpařen ve vakuu, zbytek převeden do směsi izopropanol/methanol a nastaven na pH 7 - 8 koncentrovaným vodným roztokem amoniaku. Roztok byl zfiltrován a odpařen dosucha. Získá se 87 g (97 % teorie) oleje.

IR (KBr): 1634, 1701 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,79 (ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 6/4/1 (v/v/v))

Analogickým způsobem byly vyrobeny:

A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
A3	C4		93	ESI:M+H=391 (M+Na=413)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1637,5;1706,9
A3	C3		100		0,3	FM1	(KBr):C=O 1643,1;1705
A11	C1		78,5		0,2	FM1	(KBr):C=O 1701,1;1641,3
A7	C1	bez KHSO ₄	80,2		0,2	FM7	
A3	C1		97		0,79	M ¹	(KBr):C=O 1633,6;1701,1
A3	C5	bez KHSO ₄	53		0,39	FM4	(KBr):C=O 1733,9/1624,0
A3	C6	bez KHSO ₄	89		0,38	FM4	(KBr):C=O

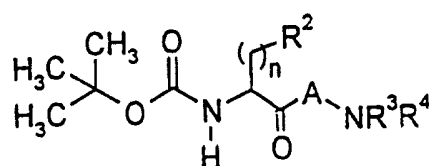
							1706,9;1645,2
A3	C8	P ¹	100		0,3	FM1	

M¹ ethylacetát/methanol/konc.vodný amoniak 6/4/1 (v/v/v)

P¹ Pro další reakce použít jako surový produkt

Příklad A28

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-[N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Ke směsi 2,58 g (5,88 mmol) N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosinu, 1,03 g (8 mmol) DIEA, 1,93 g (6 mmol) TBTU, 0,79 g (5,8 mmol) HOBt a 100 ml dimethylformamidu bylo za míchání přikapáváno 2,5 g (5,88 mmol) 1-[N⁶-[(fenylmethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu, rozpuštěného v 50 ml dimethylformamidu. Reakční směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě, potom odpařena ve vakuu a zbytek byl převeden do ethylacetátu. Organická fáze byla dvakrát promyta vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou vodným nasyceným roztokem chloridu sodného, sušena a zahuštěna ve vakuu. Čištění probíhalo chromatografií na koloně (oxid hlinitý, stupeň aktivity III (obsah vody 6 %) (ICN Biomedicals), mobilní fáze: ethylacetát/methanol/amoniak = 8/2/0,5 (v/v/v), potom methanol/amoniak = 7/3 (v/v)). Získá se 4,0 g (80 % teorie) amorfnní látky.

IR (KBr): 1643, 1709 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,52 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 845/847/849 (Br₂)

Analogicky byly vyrobeny (vždy n = 1):

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS7	A0	C4	P ¹	100				
AS1	A0	C11	P2	69				
AS4	A0	C20		59	ESI:(M+H) ⁺ 600/2/4/Br ₂)			(KBr):C=O 1639;1707
AS1	A0	C4		71				
AS4	A0	C11		53		0,5	FM1	
AS7	A0	C1	P ²	100				(KBr):C=O 1644
AS4	A7	C1	P ³	100		0,4	FM8	
AS1	A4	C1		80	ESI:(M+H) ⁺ 845/7/9(Br ₂)	0,52	FM1	(KBr):C=O 1643,3; 1708,8
AS4	A0	C5	Boc-AS4 LC/SiO ₂ /FM5	83	El:M ⁺ = 581/3/5(Br ₂)	0,69	FM5	(KBr):C=O 1706,9; 1641,3
AS4	A0	C15	LC/SiO ₂ /FM4	86	El:M ⁺ = 382/4/6(Br ₂)	0,83	FM4	(KBr):C=O 1706,9 1641,3
AS1	A0	C5	LC/SiO ₂ /FM5	81		0,5	FM5	(KBr):C=O 1705,0; 1637,5
AS4	A0	C16	LC/SiO ₂ /FM4 THF	85	El:(M+H) ⁺ = 582/4/6(Br ₂)	0,42	FM4	(KBr):C=O 1706,9 1643,3
AS1	A0	C15	THF LC/SiO ₂ /FM4	76		0,53	FM4	(KBr):C=O 1701,1; 1637,5
AS4	A0	C3	LC/SiO ₂ /FM6	83	ESI:(M+H) ⁺ = 598/600/2 (Br ₂)	0,71	FM6	(KBr):C=O 1706,9; 1641,3
AS1	A0	C16	LC/SiO ₂ /FM4	85		0,35	FM1	(KBr):C=O 1705; 1641,3
AS1	A0	C6	LC/SiO ₂ /FM6	84		0,54	FM6	(KBr):C=O 1701,1; 1635,5

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS4	A0	C18	LC/SiO ₂ /FM4	95		0,66	FM4	(KBr):C=O 1705; 1641,3
AS1	A0	C37		90		0,43	FM1	(KBr):C=O 1645; 1714,5
AS4	A0	C37		95		0,51	F4	(KBr):C=O 1643,3; 1705
AS4	A0	C22		75				(KBr):C=O 1635,5; 1708,8
AS4	A0	C21		92	M ⁺ = 582/4/6(Br ₂)	0,42	FM4	(KBr):C=O 1643;1705
AS4	A5	C1		69	ESI:(M+H) ⁺ = 939/41/43 (Br ₂)			(KBr):C=O 1653;1709
AS4	A0	C23		85				(KBr):C=O 1645;1709
AS4	A1 0	C1		65	M ⁺ :625/4/6			(KBr):C=O 1649;1707
AS4	A0	C24		79	M ⁺ :589/91/93			(KBr):C=O 1643;1707
AS4	A5	C8		76				(KBr):C=O 1643;1713
AS4	A6	C1		95				(KBr):C=O 1645; 1710,8
AS4	A6	C8		88	M ⁺ :657/9/61			(KBr):C=O 1628;1713
AS4	A1 0	C8		46	ESI:(M+H) ⁺ = 858/60/62 (Br ₂)			(KBr):C=O 1647;1707
AS4	A1 0	C26		46				(KBr):C=O 1637,5; 1707
AS1	A0	C1	P ²	100				

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS1	A0	C8		55		0,3	dichlormethan/ methanol 9/1	(KBr):C=O 1632
AS1	A0	C18		84	ESI:(M+H) ⁺ = 613/5/7(Br ₂)	0,4	FM4	(KBr):C=O 1641;1707
AS1	A0	C3		81				(KBr):C=O 1638;1701
AS1	A0	C21		70		0,28	FM4	(KBr):C=O 1643;1707
AS4	A0	C6		47				(KBr):C=O 1639;1707
AS4	A0	C19		90				(KBr):C=O 1639;1707
AS9	A0	C1	P ²	47				
AS1	A7	C1	P ³	83		0,28	FM1	
AS4	A0	C38		67		0,5	FM1	
AS4	A0	C37		84				
AS4	A0	C39		100()		0,68	FM1	
AS4	A0	C40		36				
AS1	A0	C42		90		0,43	FM1	(KBr):C=O 1645;1715
AS4	A0	C42		100		0,51	FM4	(KBr):C=O 1643;1705
AS1	A0	C43		78		0,9	EE/MeOH 95/5	(KBr):C=O 1636/1676/ 1659
AS1	A0	C44		47		0,9	EE/MeOH 95/5	(KBr):C=O 1638/1701
AS1	A0	C45		72	El:M ⁺ = 591/3/5(Br ₂)	0,9	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 1638;1695
AS1	A0	C47		80	El:M ⁺ = 596/98/600 (Br ₂)	0,95	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 1636;1705
AS1	A0	C49		89		0,9	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 1636;1648

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS4	A0	C44		69		0,9	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 1643;1707; CN 2235
AS1	A0	C50		93	El:M ⁺ = 598/600/602 (Br ₂)	0,9	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 1636;1705
AS1	A0	C51		100		0,1	EE/MeOH/ NH ₄ OH 5/5/0,1	(KBr):C=O 1638;1707
AS4	A0	C52		64		0,56	FM1	(KBr):C=O 1641;1705
AS4	A0	C53		83	El:M ⁺ = 601/3/5(Br ₂)			(KBr):C=O 1638;1705
AS4	A0	C64		41	El:(M+H) ⁺ = 610/12/14 (Br ₂)			(KBr):C=O 1639;1701
AS1	A0	C53		66		0,45	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 70/30/1	(KBr):C=O 1639;1709
AS4	A0	C51		88		0,35	CH ₂ CL/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1641;1691
AS4	A0	C66		77	El:M ⁺ = 629/31/33 (Br ₂)	0,75	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr):C=O 1641;1707
AS16	A0	C8		100		0,8	FM1	
AS16	A0	C1		56		0,5	EE/MeOH/ NH ₄ OH 9/1	(KBr):C=O 1695
AS4	A0	C8		100				
AS1	A0	C53		70,0	El:M ⁺ = 502/4/6 (Br ₂)	0,10	CH ₂ Cl ₂ /MeOH NH ₄ OH 70/30/1	(KBr):C=O 1676
AS1	A0	C70		47,0				(KBr):C=O 1645/1707
AS1	A0	C64		31,0		0,50	CH ₂ Cl ₂ /MeOH NH ₄ OH 90/10/1	(KBr):C=O 1639/1707
AS1	A0	C70		20,0				
AS4	A0	C72		50,0		0,50	CH ₂ Cl ₂ /MeOH NH ₄ OH 90/10/1	

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS19	A0	C8		98,0				
AS35	A0	C8		92,0		0,70	FM1	
AS36	A0	C8		65,0				

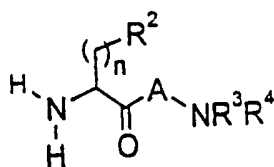
P¹ Rozpouštědlo: THF; další reakce jako surový produkt

P² Další reakce jako surový produkt

P³ NEt₃ jako báze; další reakce jako surový produkt

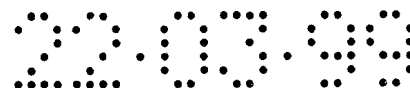
Příklad A29

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-(4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl)-4-(4-pyridinyl)piperazin

Směs 39 g (0,089 mol) 4-amino-3,5-dibrom-N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-D-fenylalaninu, 35,7 g (0,111 mol) TBTU, 12,3 g (0,089 mol) HOBt, 14,5 g (0,089 mol) 1-(4-pyridinyl)-piperazinu a 19,6 ml 10,111 mol) DIEA v 1000 ml tetrahydrofuranu byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla jednou vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Spojené vodné fáze byly jednou extrahovány tetrahydrofuranem a spojené tetrahydrofuranové fáze jednou extrahovány nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Po usušení organické fáze síranem sodným byly tyto zahuštěny ve vakuu a zbytek převeden do ethylacetátu. Ethylacetátová fáze byla po opětovném sušení zfiltrována a zahuštěna ve vakuu. Získá se 52,5 g meziproductu jako viskózního oleje, který potom reagoval s 300 ml methylenchloridu a



80 ml kyseliny trifluoroctové a byl míchán přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, zbytek byl rozetřen s etherem. Získá se 45,8 g (72 % teorie) požadovaného produktu jako bílé amorfnní pevné látky.

IR (KBr): 1643, 1674 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,36 (ethylacetát/methanol = 6/4 (v/v))

Analogicky byly vyrobeny (vždy n = 1):

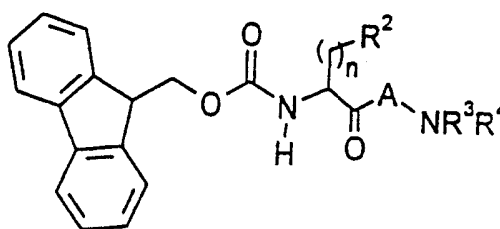
R ²	A	NR ₄ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS7	A0	C8	P ¹	84				
AS4	A0	C8		63	ESI:(M+H) ⁺ = 486/88/90 (Br ₂)			(KBr):C=O 1632
AS4	A0	C4		63	ESI:(M+H) ⁺ = 481/3/5 (Br ₂)			(KBr):C=O 1620
AS1	A9	C1		55		0,25	FM2	(KBr):C=O 1674,1; 1643,3
AS4	A0	C8		81	ESI:(M+H) ⁺ = 486/8/90 (Br ₂)	0,6	FM2	(KBr):C=O 1629,8
AS4	A0	C1		72		0,38	/methanol= 6/4 (v/v)	(KBr):C=O 1643,3; 1674,1
AS1	A0	C20		30				
AS4	A0	C65		41	EI:M ⁺ = 515/17/19 (Br ₂)			(KBr):C=O 1618
AS1	A0	C65		15	ESI:(M+H) ⁺ = 517/19/21 (Br ₂)	0,08	FM1	(KBr):C=O 1635
AS4	A0	C78		77,0	ESI:(M+H) ⁺ = 529/31/33 (Br ₂)	0,30	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr):C=O 1674
AS1	A0	C78		60,0	ESI:(M+H) ⁺ = 531/33/35 (Br ₂)	0,10	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr):C=O 1670

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS4	A0	C71		43,0		0,20	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr):C=O 1678
AS31	A0	C20		39,0	El: M ⁺ =382	0,30	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr):C=O 1678
AS31	A0	C53		83,0	El: M ⁺ =383			(KBr):C=O 1678

P¹ Surový produkt; odštěpení skupiny Boc čistou TFA

Příklad A30

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-[N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Směs 63 g (0,1123 mol) N-[(9-fluorenylmethoxy)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosinu, 44 g (0,1123 mol) 1-[N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu, 39,7 g (0,1235 mol) TBTU, 15,5 g (0,1123 mol) HOBt, 21,7 ml (0,1235 mol) DIEA a 600 ml dimethylformamidu byla 20 hod míchána při pokojové teplotě. Reakční směs byla zahuštěna ve vakuu a zbytek rozdělen mezi směs ethylacetát /methanol (10/1 v/v) a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla jednou promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a po usušení ve vakuu zahuštěna. Zbytek byl dvakrát rekrystalizován

z izopropanolu (22,6 g; 22 % teorie), matečné louhy byly spojeny, odpařeny a čištěny chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM; mobilní fáze: ethylacetát/methanol = 8/2 (v/v)). Získá se dalších 28,0 g (26,7 % teorie) požadovaného konečného produktu. Celkový výtěžek: 49 % teorie.

IR (KBr): 1641, 1705 cm^{-1} (C=O)

R_f : 0,46(ethylacetát/methanol = 6/4 (v/v))

ESI-MS: $(M+H)^+ = 933/935/937$ (Br_2)

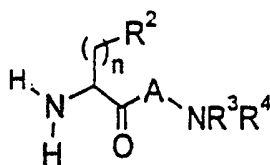
Analogicky ze získá:

R^2	A	NR^3R^4	Poznámky	Výtěžek %	MS	R_f	Mobilní fáze	IR [cm^{-1}]
AS1	A3	C1		48	ESI: $(M+H)^+ = 933/5/7$ (Br_2)	0,46	ethylacetát/methanol = 6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1641,3; 1705,0
AS1	A3	C5	THF/ SiO_2 /FM4	80	ESI: $(M+H)^+ = 933/5/7$ (Br_2)	0,72	FM1	(KBr): C=O 1701,1; 1635,5
AS1	A3	C5	THF	60	ESI: $(M+H)^+ = 960/2/4$ (Br_2)	0,42	FM4	(KBr): C=O 1712,7; 1631,7
AS5	A3	C1	THF LC/ SiO_2 /FM4 dia-stereomery	61	ESI: $(M+H)^+ = 917/19/21$ (Br_2)	0,36	FM4	(KBr): C=O 1708,8; 1645,2
AS10	A0	C1	THF	90		0,52	FM4	
AS1	A3	C18		73		0,46	FM1	(KBr): C=O 1635,5; 1712,7
AS10	A3	C1	THF	85				(KBr): C=O 1643,3; 1708,8
AS10	A3	C4	THF	82				(KBr): C=O 1639,4; 1710,8
AS10	A3	C1	THF	85				(KBr): C=O 1643; 1709

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS4	A3	C18		94	ESI:(M+H) ⁺ = 963/5/7 (Br ₂)			(KBr):C=O 1633;1711
AS15	A0	C8		90				(KBr):C=O 1635,5 1617,5
AS12	A0	C8		44	ESI:(M+H) ⁺ = 577 (Br ₂)			(KBr):C=O 1630; 1714,6
AS10	A0	C4		88		0,49	FM4	(KBr):C=O 1635,5 1716,5
AS1	A3	C1		70		0,7	FM7	

Příklad A31

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Ke směsi 63 g (0,1123 mol) N-[(9-fluorenylmethoxy)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosinu, 44 g (0,1123 mol) 1-[N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazinu, 39,7 g (0,1235 mol) TBTU, 15,5 g (0,1123 mol) HOBt a 1500 ml tetrahydrofuranu bylo pomalu přikapáváno 21,7 ml (0,1235 mol) DIEA a reakční směs byla potom míchána 2 hod při pokojové teplotě. Po přidavku 200 ml diethylaminu byla ještě míchána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla smísena s 1000 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, dobře promíchána a vodná fáze oddělena. Po vytřepání



vodné fáze třikrát vždy 500 ml tetrahydrofuranu a spojení organických fází byla směs třikrát promyta vždy 500 ml chloridu sodného, třikrát vždy 200 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a jednou 500 ml nasyceného vodného chloridu sodného. Organická fáze byla usušena a potom odpařena ve vakuu. Zbytek byl čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 8/1/0,25 (v/v/v)). Získá se 40,0 g (50 % teorie) požadovaného konečného produktu.

IR (KBr): 1641, 1699 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,2 (ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 6/4/1 (v/v/v))

ESI-MS: (M+H)⁺ = 711/713/715 (Br₂)

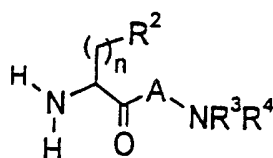
Analogicky byly vyrobeny (vždy n = 1):

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS4	A3	C8	surový	43				
AS4	A3	C1	surový	100		0,4	FM1	
AS4	A3	C4		79	ESI:(M+H) ⁺ = 709/11/13 (Br ₂)	0,7	FM7	(KBr):C=O 1637,5; 1705
AS4	A0	C69		82	ESI:(M+H) ⁺ = 587/9/81 (Br ₂)			(KBr):C=O 1618/1645/ 1690
AS4	A0	C46		38		0,55	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr):C=O 1614/1639
AS4	A0	C48		54	EI: M ⁺ = 522/4/6 (Br ₂)	0,52	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 90/10/2	(KBr):C=O 1638
AS11	A0	C53		71,0	EI: M ⁺ = 469	0,20	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr):C=O 1635/1732
AS11	A0	C20		45,0	EI: M ⁺ = 468	0,40	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr):C=O 1635/1732

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS31	A0	C72		100,0	El:M ⁺ =411	0,45	FM1	(KBr):C=O 1664
AS11	A0	C72		33,0	El:M ⁺ =497	0,30	FM1	(KBr):C=O 1630/1641

Příklad A32

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Ke směsi 4 g (4,7 mmol) 1-[N²-[N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu a 80 ml methylenchloridu bylo přidáno 20 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs míchána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla neutralizována přidavkem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, spojené organické fáze byly sušeny nad síranem sodným a odpařeny ve vakuu. Získá se 2,2 g (64 % teorie) amorfni pevné látky.

IR (KBr): 1643, 1680 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,5 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 745/747/749 (Br₂)

Analogicky byly vyrobeny (vždy n = 1):

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
AS7	A0	C4	surovina; čistá TFA	51		0,30	FM1		
AS1	A0	C11		95	ESI:(M+H) ⁺ = 503/5/7 (Br ₂)			(KBr):C=O 1676	
AS4	A0	C20		100	ESI:(M+H) ⁺ = 500/2/4 (Br ₂)				
AS1	A0	C4		100	ESI:(M+H) ⁺ = 481/3/5 (Br ₂)			(KBr):C=O 1678	
AS4	A0	C11		74					
AS7	A0	C1	P ¹	100					
AS4	A7	C1	P ¹	100		0,40	EE/MeOH		
AS1	A4	C1		64	ESI:(M+H) ⁺ = 745/7/9 (Br ₂)	0,50	FM1	(KBr):C=O 1643,3; 1679,9	
AS4	A0	C5		89		0,32	FM4	(KBr):C=O 1637,5	
AS4	A0	C15		93		0,33	FM4	(KBr):C=O 1618,2	
AS1	A0	C5		89		0,25	FM4	(KBr):C=O 1639,4	154- 157
AS4	A0	C16	LC/SiO ₂ / FM4	90	ESI:(M+H) ⁺ = 481/3/5 (Br ₂)	0,30	FM4	(KBr):C=O 1635,5	
AS1	A0	C15		89		0,20	FM4	(KBr):C=O 1639,4	160- 164
AS4	A0	C3	LC/SiO ₂ / FM4	98		0,37	FM4	(KBr):C=O 1683,8	
AS4	A0	C6		89		0,28	FM4	(KBr):C=O 1637,5	
AS1	A0	C16		95		0,57	FM1	(KBr):C=O 1683,8	

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
AS1	A0	C6	LC/SiO ₂ / FM4	56	El:M ⁺ = 511/3/5 (Br ₂)	0,24	FM4	(KBr):C=O 1637,5	
AS4	A0	C18		90	El:M ⁺ = 512/4/6 (Br ₂)	0,50	FM1	(KBr):C=O 1624,0	
AS4	A0	C37		93		0,24	FM4	(KBr):C=O 1635,5; 1684	
AS4	A0	C22		88	M ⁺ =502/4/6 (Br ₂)			(KBr):C=O 1618,2	
AS4	A0	C21		52	M ⁺ =482/4/6 (Br ₂)	0,55	FM1	(KBr):C=O 1681,8	
AS1	A0	C37		89		0,32	FM1	(KBr):C=O 1681,8	
AS4	A5	C1		roh				(KBr):C=O 1645;1676	
AS4	A0	C23		88				(KBr):C=O 1643	
AS4	A10	C1		47	ESI:(M+H) ⁺ = 553/5/7 (Br ₂)			(KBr):C=O 1653	
AS4	A5	C8		67	M ⁺ =543/5/7			(KBr):C=O 1645	
AS4	A6	C1		59				(KBr):C=O 1643	
AS4	A0	C24		94	M ⁺ =489/91/93			(KBr):C=O 1618; 1637,5	
AS4	A6	C8		70				(KBr):C=O 1639,4	
AS4	A10	C8		82	M ⁺ =557/9/61			(KBr):C=O 1651	
AS4	A0	C26		88				(KBr):C=O 1626	

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
AS1	A0	C1		96	ESI:(M+H) ⁺ = 483/5/7 (Br ₂)	0,18	FM1	(KBr):C=O 1680	
AS1	A0	C8	surovina	69					
AS1	A0	C18		82		0,27	FM1	(KBr):C=O 1684	
AS1	A0	C3		100		0,38	FM1	(KBr):C=O 1682	
AS1	A0	C21		89		0,26	FM1	(KBr):C=O 1595;1615	
AS4	A0	C3		99		0,37	FM4	(KBr):C=O 1618;1636; 1683	
AS4	A0	C19		98	ESI:(M+H) ⁺ = 498/500/502 (Br ₂)	0,47	FM4	(KBr):C=O 1638;1682	
AS9	A0	C1	surový produkt	96					
AS1	A7	C1		37		0,42	FM7		
AS4	A0	C38		80		0,25	FM1		
AS4	A0	C37		86					
AS4	A0	C39		73					
AS4	A0	C40		92	El: M ⁺ = 515/7/9 (Br ₂)			(KBr):C=O 1674	
AS1	A0	C42		100(roh)		0,32	FM1	(KBr):C=O 1682	
AS4	A0	C42		95		0,24	FM4	(KBr):C=O 1636/1684	
AS1	A0	C43		66		0,1	FM7	(KBr):C=O 1659	
AS1	A0	C44		59		0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/	(KBr):C=O 1676	

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
AS1	A0	C45		82	ESI:(M+H) ⁺ = 492/4/6 (Br ₂)	0,10	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 1678	
AS1	A0	C47		89		0,52	FM7	(KBr):C=O 1634/1666	
AS1	A0	C49		84		0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH	(KBr):C=O 1678	
AS4	A0	C44		93	El: M ⁺ = 504/6/8 (Br ₂)	0,45	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 2239	
AS1	A0	C50		100	El: M ⁺ = 498/500/502 (Br ₂)	0,10	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 1636	
AS1	A0	C51		100	El: M ⁺ = 530/2/4 (Br ₂)	0,05	EE/MeOH /NH ₄ OH 5/5/0,1	(KBr):C=O 1678	
AS4	A0	C52		97		0,15	FM1	(KBr):C=O 1620/1688	
AS4	A0	C53		58	ESI:(M+H) ⁺ = 502/4/6 (Br ₂)	0,05	EE/MeOH /NH ₄ OH 5/5/0,1	(KBr):C=O 1678	
AS4	A0	C64		100				(KBr):C=O 1647/1678	
AS1	A0	C53		70	El: M ⁺ = 502/4/6 (Br ₂)	0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 70/30/1	(KBr):C=O 1676	
AS4	A0	C51		100		0,05	CH ₂ Cl ₂ / /MeOH/ NH ₄ OH	(KBr):C=O 1680	
AS4	A0	C66		100		0,27	CH ₂ Cl/ MeOH/ NH ₄ OH		
AS16	A0	C8		76		0,40	FM1		

R ²	A	NR ³ R ⁴	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
AS16	A0	C1		28		0,20	EE/MeOH /NH ₄ OH 9/1/1		
AS4	A0	C70		96		0,20	EE/MeOH /NH ₄ OH 80/20/0,5	(KBr):C=O 1676	
AS1	A0	C64		100	EI:M ⁺ = 510/1214			(KBr):C=O 1674	
AS1	A0	C70		100				(KBr):C=O 1674	
AS4	A0	C72		100	ESI:(M+H) ⁺ = 530/2/4 (Br ₂)	0,10	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr):C=O 1678	
AS19	A0	C8		100					
AS35	A0	C8		72		0,60	FM1		
AS36	A0	C8		80		0,52	FM1	(KBr):C=O 1674	

P¹ Další reakce prováděny se surovým produktem

Příklad A33

Hydrochlorid 4-(4-pyridinyl)-1-[3-(4-pyridinyl)-D,L-alanyl]-piperazinu

16,4 g (0,04 mol) 1-[N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-3-(4-pyridinyl)-D,L-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu rozpuštěných v 100 ml methanolu bylo smíseno s 20 ml etherového roztoku chlorovodíku a reakční směs byla zahřáta na 40 °C. Požadovaná sloučenina krystalizovala z reakční směsi.

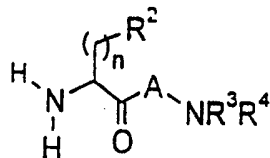
Výtěžek: 9,2 g (60 % teorie)

R_f: 0,1 (FM1)

Teplota tání: 198 - 200 °C

Příklad A34

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Směs 50 g (53,5 mmol) 1-[N²-[N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-3,5-dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu a 300 ml diethylaminu byla za míchání zahřívána na 60 °C. Bylo přidáno 100 ml methanolu a směs byla míchána dalších 5 hod při 60 °C. Reakční směs byla odpařena ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol = 6/4 (v/v)). Získá se 26 g (68 % teorie) bílé pěny.

IR (KBr): 1641, 1691 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,2 (ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 6/4/1 (v/v/v))

ESI-MS: (M+H)⁺ = 710/712/714 (Br₂)

Analogicky se získá:

R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS1	A3	C4	1		85	ESI:M+H= 710/2/4 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1635,5 1695,3
AS1	A3	C8	1		98				(KBr):C=O 1635/1705
AS1	A3	C1	1		68	EI:M ⁺ = 710/2/4 (Br ₂)	0,2	ethylac./ methanol/ NH ₄ OH= 6/4/1 (v/v/v)	(KBr):C=O 1641,3; 1691,5

R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS1	A3	C5	1	P ¹	56	ESI:M+H= 711/3/5 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1695,3 1635,5
AS1	A3	C6	1	P ¹	90	EI:M ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0,49	FM1	(KBr):C=O 1695,3 1629,8
AS5	A3	C1	1	P ²	93		0,25/ 0,37	FM4	(KBr):C=O 1705,0 1643,3
AS10	A0	C1	1		71		0,5	FM1	(KBr):C=O 1641,3
AS1	A3	C18	1		94				(KBr):C=O 1647; 1722,5
AS10	A3	C1	1		49	M ⁺ = 694/6/8 (Br ₂)			(KBr):C=O 1643;1703
AS10	A3	C4	1		46	ESI:M+H= 694/6/8 (Br ₂)			(KBr):C=O 1639,4; 1705
AS10	A3	C4	1		46	ESI:M+H= 694/6/8 (Br ₂)			(KBr):C=O 1639,4; 1705
AS10	A3	C1	1		49	M+H= 694/68/70 (Br ₂)			(KBr):C=O 1643;1703
AS4	A3	C18	1		46	ESI:M+H= 741/3/5 (Br ₂)			(KBr):C=O 1641,3 1705
AS15	A0	C8	1		100	M ⁺ :321			(KBr):C=O 1637,5
AS12	A0	C8	1		81				(KBr):C=O 1630
AS10	A0	C4	1	THF jako rozpoušt.	68		0,38	FM4	(KBr):C=O 1635,5
AS1	A3	C1	0	surový produkt	100		0,3	FM7	

P¹ THF jako rozpouštědlo; čištění kolonovou chromatografií:
silikagel/FM1

P² THF jako rozpouštědlo; čištění kolonovou chromatografií:
silikagel/FM1; diastereomery

Příklad A35

1-[N²-[N-[[[2-(2-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

K roztoku 1,0 g (1,34 mmol) 1-[N²-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazinu v 80 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 0,28 g (1,6 mmol) 2-methoxyfenethylizokyanátu a směs byla míchána 3 dny při pokojové teplotě. Reakční směs byla odpařena ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: methylenchlorid /methanol/cyklohexan/amoniak = 350/75/75/10 (v/v/v/v)). Získá se 0,5 g (40 % teorie) bezbarvé amorfnní pevné látky.

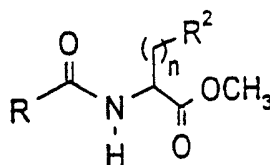
IR (KBr): 1639 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,49 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 922/924/926 (Br₂)

Příklad A36

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Methylester 4-amino-3,5-dibrom-N²-[[2-fenylethyl]amino]karbonyl]-D-fenylalaninu

Směs 1,27 g (7,73 mmol) CDT v 150 ml tetrahydrofuranu byla smísena za chlazení ledem s 0,72 ml (5,15 mmol) triethylaminu a 2,0 g (5,15 mmol) hydrochloridu methylesteru 4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalaninu dalších 30 min míchána za chlazení ledem a 1 hod při pokojové teplotě. Potom bylo přidáno 0,82 ml (6,44 mmol) benzenethanaminu a směs 5 hod vařena pod zpětným chladičem. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, zbytek převeden do ethylacetátu a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po usušení organické fáze bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu, zbytek rozetřen s etherem a sraženina odfiltrována. Získá se 1,69 g (66 % teorie) amorfni pevné látky.

IR (KBr): 1632, 1732 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,63 (ethylacetát)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 498/500/502 (Br₂)

Odpovídajícím způsobem se získá (vždy n = 1):

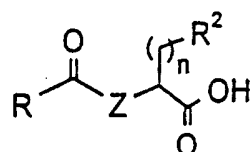
RCO	R ²	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
N6	AS1	P ¹	100		0,60	FM1	
N15	AS6	DMF/THF=1/1 (v/v) jako rozpouštědlo	100	ESI:(M+H) ⁺ = 517/9 (Br)	0,65	FM1	(KBr):C=O 1745,5; 1676,0
N2	AS2		99		0,53	FM1	(KBr):C=O 1716,5
N8	AS4		66	ESI:(M+H) ⁺ = 498/500/502 (Br ₂)	0,63	ethylacetát	(KBr):C=O 1631,7; 1732,0
N15	AS4		92		0,85	ethylacet./ methanol= 8/2 (v/v)	(KBr):C=O 1620,1; 1737,8

RCO	R ²	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
N23	AS4		95	EI:M ⁺ = 572/4/6/8 (Br ₂ , Cl)	0,86	ethylacet./ methanol= 8/2 (v/v)	(KBr):C=O 1732,0; 1641,3
N2	AS2		100	EI:M ⁺ =406	0,86	FM1	(KBr):C=O 1629,8; 1722,3; 1741,6
N15	AS1	DIEA	47		0,75	FM1	
N15	AS3		38		0,60	t-butyl- methylether/ petrolether= 9/1 (v/v)	(KBr):C=O 1695,5
N66	AS21		76		0,60	EE	(KBr):C=O 1662/1734
N66	AS1		100				
N66	AS4		63		0,56	FM1	
N122	AS1		95				
N122	AS4		88				
N66	AS17		22	ESI:(M+H) ⁺ = 623/5/7 (Br ₂)	0,25	FM1	(KBr):C=O 1663/1740
N66	AS18		65		0,53	EE	
N66	AS19		79		0,50	FM1	(KBr):C=O 1663/1734
N66	AS5		90	ESI:(M+H) ⁺ = 607/09/11 (Br ₂)	0,78	FM1	(KBr):C=O 1637/1663/ 1740
N66	AS22		68		0,74	FM1	
N66	AS23		100				(KBr):C=O 1738/1662
N66	AS25		100	ESI:M+H ⁺ =472	0,52	FM1	
N66	AS49		100		0,80	FM1	

P¹ Dále reagovalo jako surový produkt

Příklad A37

Výroba sloučenin obecného vzorce:



4-amino-3,5-dibrom-N²-[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl-D-fenylalanin

K roztoku 2,8 g (4,9 mmol) methylesteru 4-amino-3,5-dibrom-N²-[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl-D-fenylalaninu ve směsi 30 ml methanolu a 20 ml vody bylo přidáno 0,25 g (10,0 mmol) hydroxidu lithného a směs byla dále míchána 3 hod při pokojové teplotě. Po přidavku 2,0 g (50 mmol) hydroxidu sodného byla směs zředěna 50 ml vody. Reakční směs byla umístěna na 15 min do ultrazvukové lázně, potom míchána při pokojové teplotě přes noc a zahuštěna ve vakuu. Zbytek byl smísen s 100 ml vody a vodná fáze dvakrát vytřepána vždy 50 ml etheru. Přídavkem 2M vodné kyseliny chlorovodíkové bylo pH vodné fáze upraveno na 3 - 4 a roztok třikrát extrahován ethylacetátem. Spojené ethylacetátové fáze byly promyty vodou, potom sušeny a odpařeny ve vakuu. Získá se 1,6 g (58 % teorie) žlutohnědého oleje.

IR (KBr): 1616, 1724 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,33 (ethylacetát/methanol = 8/2 (v/v))

ESI-MS: (M+H)⁺ = 557/559/561/563 (Br₂, Cl)

Odpovídajícím způsobem se získá (vždy n = 1):

RCO	Z	R ²	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
N8	N-H	AS4		62	ESI:(M-H) ⁺ = 482/4/6 (Br ₂)	0,61	ethylacetát/ methanol= 6/4(v/v)	(KBr):C=O 1612,4;1724,3; OH,-NH- 3386,8;3483,2

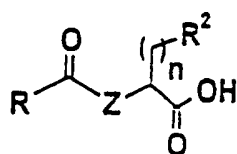
RCO	Z	R ²	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
N15	N-H	AS4		64	ESI:(M-H) ⁻ = 578/80/82 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 580/2/4(Br ₂) (M+Na) ⁺ = 602/4/6(Br ₂)	0,10	ethylacetát/ methanol= 8/2(v/v)	(KBr):C=O 1703,0
N23	N-H	AS4		58	ESI:(M-H) ⁻ = 557/59/61/63 (Br ₂ ,Cl)	0,33	ethylacetát/ methanol= 8/2(v/v)	(KBr):C=O 1616,3;1724,3;
N15	N-H	AS1	bez přídavku hydroxidu sodného	59	ESI:(M-H) ⁻ = 579/81/83 (Br ₂)	0,72	EE/MeOH/ NH ₄ OH= 6/4/1(v/v)	(KBr):C=O 1695,3
N66	N-H	AS21		05		0,48	EE/AcOH 10/0,02(v/v)	(KBr):C=O 1639
N66	CH ₂	AS1		85		0,38	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ AcOH= 9/1/0,15 (v/v)	
N71	CH ₂	AS1		66,6	ESI:(M-H) ⁺ = 606/08/10 (Br ₂)	0,38	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ AcOH 9/1/0,15(v/v)	(KBr):C=O 1622/1680
N66	N-H	AS18		100	ESI:(M-H) ⁻ = 557	0,26	EE/AcOH/ 9/0,01(v/v)	
N66	N-H	AS19		98		0,22	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ AcOH 9/1/0,15(v/v)	(KBr):C=O 1665/1740
N66	N-H	AS5		73	ESI:(M-H) ⁻ = 577/79/81 (Br ₂)	0,23	FM1	(KBr):C=O 1632/1705
N66	N-H	AS22		78		0,30	FM1	(KBr):C=O 1668/1739
N66	CH ₂	AS21		79		0,34	EE/AcOH 9/0,01(v/v)	(KBr):C=O 1643/1703

RCO	Z	R ²	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
N66	CH ₂	AS1		90		0,30	EE/AcOH 9/1(v/v)	
N15	CH ₂	AS1		78	ESI:(M-H) ⁻ = 578/80/82 (Br ₂)	0,30	EE/AcOH 9/0,01(v/v)	(KBr):C=O 1728/1672
N66	N-H	AS25		99				
N66	CH ₂	AS2		100				(KBr):C=O 1645/1712
N66	CH ₂	AS23		70				
N139	CH ₂	AS2		50				(KBr):C=O 1630/1662/ 1707
N66	CH ₂	AS27		93		0,20	FM1	
N66	CH ₂	AS28	LiOH	100		0,30	FM1	
N66	CH ₂	AS4		72		0,53	FM1	(KBr):C=O 1639/1701
N66	CH ₂	AS36		74	ESI:(M-H) ⁻ = 434	0,36	FM1	(KBr):C=O 1645/1701
N66	CH ₂	AS38		69				
N66	CH ₂	AS48		47	EI:M ⁺ =489	0,31	FM1	(KBr):C=O 1645
N66	N-H	AS49		47		0,10	FM1	
N66	CH ₂	AS18		60		0,15	EE	
N66	CH ₂	AS39		96				
N109	CH ₂	AS21		81				
N113	CH ₂	AS21		76		0,20	EE/AcOH 99/1	
N134	CH ₂	AS21		89		0,15	EE/AcOH 99/1	
N66	CH ₂	AS47		100	ESI:(M-H) ⁺ = 476			(KBr):C=O 1645/1716
N66	CH ₂	AS7		60		0,20	FM1	(KBr):C=O 1649/1722

RCO	Z	R ²	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
N66	CH ₂	AS52		95	ESI:(M-H) ⁺ = 480	0,15	FM1	(KBr):C=O 1643/1722

Příklad A38

Výroba sloučenin obecného vzorce:



3,5-dibrom-N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-D-tyrosin

Směs 24 g (46,3 mmol) methylesteru 3,5-dibrom-N-[[[2-(3-methoxyfenyl)- ethyl]amino]karbonyl]-D-tyrosinu a 5,0 g (50 mmol) hydroxidu lithného v 200 ml vody byla 1 hod míchána při 60 °C. Pevný produkt byl odsát a filtrát promyt 200 ml ethylacetátu. Přídavkem 1M vodné kyseliny chlorovodíkové bylo pH vodné fáze nastaveno na 3 - 4 a směs byla třikrát extrahována 150 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze byly jednou promyty vodou, sušeny nad síranem sodným a zahuštěny ve vakuu. Zbytek byl rozetřen s etherem. Získá se 9,1 g (38 % teorie) bezbarvé pevné látky.

IR (KBr) : 1719 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,57 (ethylacetát/methanol/ledová kyselina octová = 9,5/0,5/0,2 (v/v/v))

Odpovídajícím způsobem se získá (vždy n = 1):

RCO	Z	R ²	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
N6	N-H	AS1		100		0,20	FM1	(KBr):C=O 1625,9;1730

RCO	Z	R ²	Poznámky	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
N15	N-H	AS6	H ₂ O/MeOH= 1/1(v/v) jako roz- pouštědlo	85	ESI:(M-H) ⁺ = 501/3 /Br)	0,53	EE/MeOH/ AcOH= 9/1/0,1(v/v/v)	(KBr):C=O 1695
N2	N-H	AS1		75		0,57	EE/methanol/ led.kys.oct.= 9,5/0,5/0,2 (v/v/v)	(KBr):C=O 1718,5
N2	N-H	AS2		71		0,20	FM1	(KBr):C=O 1625,9;1693,4; 1718,5;-NH- 3357,9
N15	N-H	AS3	H ₂ O/MeOH= 1/1 (v/v) jako roz- pouštědlo	57		0,30	EE/MeOH =1/1 (v/v)	(KBr):C=O 1693,4;
N66		AS1		75		0,05	EE/MeOH 8/2	
N66		AS4		85				
N122		AS1		44				
N122		AS4		85				
N66	N- CH ₃	AS1		58	ESI:(M-H) ⁺ = 607/09/11 (Br ₂)	0,20	EE	(KBr):C=O 1607/1655/ 1711
N66	N-H	AS17		55		0,03	FM1	
N15	CH ₂	AS1		78	ESI:(M-H) ⁺ = 578/80/82 (Br ₂)	0,30	EE/MeOH 9/1 (v/v)	(KBr):C=O 1672/1728
N66	N-H	AS23		79,0		0,22	FM1	(KBr):C=O 1738/1664

Příklad A39

Methylester N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysinu

Ke směsi 10 g (19,4 mmol) 3,5-dibrom-N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl] amino]karbonyl]-D-tyrosinu, 2,6 g (20 mmol) DIEA, 6,4 g (20 mmol) TBTU, 2,64 g (19,5 mmol) HOBt a 200 ml dimethylformamidu byl přikapáván za míchání roztok 5,04 g (19,4 mmol) H-Lys(Boc)-OMe v 50 ml dimethylformamidu a směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla odpařena ve vakuu a zbytek převeden do 250 ml ethylacetátu. Ethylacetátová fáze byla promyta 2 x vždy 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, jednou 100 ml 20 % vodného roztoku kyseliny citronové a nakonec jednou 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze byla sušena síranem sodným, odpařena ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/petrolether = 2/1 (v/v)). Po odstranění rozpouštědla ve vakuu byl zbytek rozetřen s etherem, získaná amorfnní pevná látka (9,5 g; 66 % teorie) odsáta a sušena.

IR (KBr): 1632; 1657, 1682, 1734 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,64 (ethylacetát)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 757/759/761 (Br₂)

(M+Na)⁺ = 779/781/783 (Br₂)

Příklad A40

N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-N²-[N-[[[2-(3-metoxifyfenyl)ethyl] amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysin

Směs 7,75 g (10,4 mmol) methylesteru N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysinu, 3,5 g (140 mmol) hydroxidu

lithného a 150 ml vody byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Vodná fáze byla jednou promyta ethylacetátem, okyselena přidavkem 1M vodného roztoku hydrogensíranu draselného, nastavena na kyselé pH a potom extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným a zakoncentrována ve vakuu. Bylo získáno 6,9 g (91% teorie) nažloutlého oleje.

IR (KBr): 1653 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,7 (ethylacetát/methanol/ledová kyselina octová = 9/0,5/0,5 (v/v/v)) ESI-MS: (M-H)⁻ = 741/743/745 (Br₂)

Příklad A41

1-[N²-[N-(fenylmethoxykarbonyl)-3,5-dichlor-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

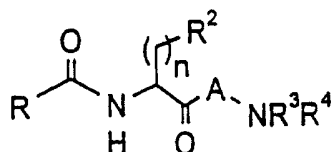
Směs 5 g (13,0 mmol) 3,5-dichlor-N-[(fenylmethoxy)karbonyl]-D-tyrosinu, 5,1 g (13,0 mmol) 1-[N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu, 1,81 g (14 mmol) DIEA, 4,17 g (13 mmol) TBTU, 1,75 g (13,0 mmol) HOBt a 200 ml tetrahydrofuranu byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla zakoncentrována ve vakuu, zbytek převeden do směsi ethylacetát/methanol (95/5) a dvakrát promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla sušena, zakoncentrována ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol - 6/4 (v/v)). Bylo získáno 6,0 g (61 % teorie) nažloutlého oleje.

R_f: 0,47 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 757/759/761 (Cl₂)

Příklad A42

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N6-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin

Ke směsi 1,1 g (1,5 mmol) N⁶-[(dimethylethoxy)-karbonyl]-N²-[N-[[[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysinu, 0,79 g (6,1 mmol) DIEA, 0,52 g (1,6 mmol) TBTU, 0,2 g (1,5 mmol) HOBt a 100 ml dimethylformamidu byl přikapáván roztok 0,44 g (1,5 mmol) 1-(1-methyl-4-piperidiny)piperazinu v 30 ml dimethylformamidu při pokojové teplotě, směs byla potom míchána přes noc a zakoncentrována ve vakuu. Zbytek byl převeden do směsi ethylacetát/methanol (95/5), dvakrát promyt vždy 70 ml vodného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, sušen nad síranem sodným a zakoncentrován ve vakuu. Bylo získáno 1,1 g (81 % teorie) bezbarvé pěny.

Rf: 0,34 (ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 7/2/1 (v/v/v))

Analogicky byly vyrobeny (n = 1):

RCO	R²	A	NR³R⁴	Poznámky	Výtěžek %	Rf	Mobilní fáze	IR [cm⁻¹]
N15	AS1	A11	C1	KHSO₄ roztok	70	0,40	FM3	(KBr):C=O 1697,3;1641,3

Příklad A43

1-[N²-(3,5-dichlor-D-tyrosyl)-N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

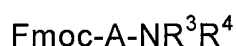
Roztok 6 g (7,9 mmol) 1-[N²-[N-[(fenylmethoxy)karbonyl]-3,5-dichlor-D-tyrosyl]-N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu ve směsi 200 ml methanolu a 20 ml vodného roztoku 1M hydrogenuhličitanu draselného byl hydrogenován v přítomnosti 0,5 g paladiové černi jako katalyzátoru při pokojové teplotě a tlaku 0,3 MPa 40 min. Katalyzátor byl odfiltrován, reakční směs odpařena ve vakuu dosucha a zbytek byl přidavkem 2 ml koncentrovaného vodného amoniaku nastaven na hodnotu pH 10. Produkt byl vícekrát extrahován izopropanolem, spojené izopropanolové extrakty zakoncentrovány ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně (LiChroprep, Si60 velikost zrna: 20 - 40 µm, fa Merck (Darmstadt); mobilní fáze: methylenchlorid/methanol/amoniak = 350/75/75/10 (v/v/v/v)). Bylo získáno 2,5 g (51 % teorie) bezbarvé amorfni pevné látky.

IR (KBr): 1641, 1705 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,27 (FM1)

Příklad A44

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-[(9-fluorenylmethoxy)karbonyl]-N⁶-(2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl)-L-arginyll-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Ke směsi 7,0 g (10,6 mmol) Fmoc-Arg(Pmc)-OH, 1,42 g (11,0 mmol) DIEA, 3,53 g (11,0 mmol) TBTU, 1,35 g (11,0 mmol) HOBt a 50 ml DMF byl za míchání přikapáván roztok 1,74 g (10,6 mmol) 1-(4-pyridinyl)-piperazinu ve 20 ml DMF. Reakční směs

byla míchána další 3,5 hod při pokojové teplotě a potom zakoncentrována při 40 °C ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu, organická fáze dvakrát promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sušena nad síranem sodným a zakoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozetřen s diethyletherem, odsát a usušen. Bylo získáno 7,85 g (96 % teorie) požadovaného konečného produktu, který byl použit k dalším reakcím bez dalšího čištění.

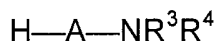
R_f: 0,5 (FM1)

Analogicky bylo získáno:

A	NR ³ R ³	Výtěžek %	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
A3	C18	60	0,55	FM4	(KBr):C=O 1643;1711

Příklad A45

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N^G-(2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl)-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Roztok 8,5 g (11,1 mmol) 1-[N²-[(9-fluorenylmethoxy)karbonyl]-N^G-(2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl)-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu ve 100 ml THF byl smísen s 16 ml diethylaminu a potom míchán 2,5 hod při pokojové teplotě. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: FM1). Bylo získáno 3,3 g (54 % teorie) amorfnní pevné látky.

R_f: = 0,19(FM1)

IR (KBr): 1637 cm⁻¹ (C=O)

Analogicky bylo získáno:

A	NR ³ R ⁴	Výtěžek %	IC[cm ⁻¹]
A3	C18	80	(KBr):C=O 1637,5;1705

Příklad A46

1-[N⁶,N⁶-dimethyl-N²-[(fenylmethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

9,6 g (18,3 mmol) 1-[N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-N²-[(fenylmethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu bylo mícháno v 200 ml 5 % roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu přes noc. Reakční směs byla potom zakoncentrována ve vakuu. Bylo získáno 13,47 g (97 % teorie) požadovaného 1-[N²-[(fenylmethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu jako trifluoracetátové soli. 7,0 g (9,1 mmol) surového produktu bylo rozpuštěno ve 200 ml vody a za chlazení ve vodné lázni bylo přidáno 4,1 ml 40 % formaldehydu (45,6 mmol). Reakční směs byla 10 min míchána při pokojové teplotě, za chlazení v ledové lázni bylo opatrně přidáno 1,5 g (40 mmol) borohydridu sodného a potom za vnějšího chlazení ledem 4,1 ml 40 % roztoku formaldehydu (45,6 mmol), a potom byla reakční směs ještě 10 min míchána při pokojové teplotě a za chlazení ledem bylo ještě přidáno 1,5 g (40 mmol) borohydridu sodného. Hodnota pH reakční směsi byla v průběhu reakce trvale kontrolována a udržována přikapáváním kyseliny trifluoroctové vždy v rozmezí pH 3 a pH 6. Směs byla potom míchána 30 min při 5 °C, přídatkem uhličitanu draselného bylo nastaveno pH 10 a potom byla směs ještě čtyřikrát extrahována 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze byly sušeny, zakoncentrována ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 6,5/3/0,3 (v/v/v)). Bylo získáno 2,3 g (56 % teorie) bezbarvého oleje.

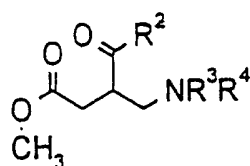
IR (KBr): 1711, 1649 cm^{-1} (C=O)

R_f : 0,2 (FM7)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 454$

Příklad A47

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Methylester kyseliny (R,S)-4-amino-3,5-dibrom- γ -oxo- β -[4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]methyl]-benzenbutanové

Směs 10 g (27 mmol) methylesteru kyseliny 4-amino-3,5-dibrom- γ -oxobenzenbutanové, 5,4 g (27 mmol) 4-(4-pyridinyl)piperidinu a 1,5 g (45 mmol) paraformaldehydu byla suspendována v 20 ml ledové kyseliny octové a za míchání zahřívána v olejové lázni (teplota lázně: 100 °C). Po 3 hod bylo přidáno ještě 1,5 g (45 mmol) paraformaldehydu a směs byla míchána další 3 hod při 100 °C a potom 1 hod při 125 °C. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek převeden do 800 ml vody. Vodná fáze byla nastavena přidavkem uhličitanu sodného na alkalické pH a dvakrát extrahována vždy 500 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty byly sušeny, zakoncentrovány ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol - 9:1)). Bylo získáno 1,0 g (6,8 teorie) konečného produktu jako oleje.

IR(KBr): 1716,5 cm^{-1}

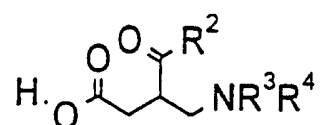
R_f : 0,7 (FM1)

Analogicky bylo získáno:

R ²	NR ³ R ⁴	Výtěžek %	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
AS4	C8	35	0,68	FM1	(KBr):C=O 1672,2;1733,9

Příklad A48

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Kyselina (R,S)-4-amino-3,5-dibrom-γ-oxo-β-[[4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]methyl]-benzenbutanová

Směs 1,0 g (1,9 mmol) methylesteru kyseliny (R,S)-4-amino-3,5-dibrom-γ-oxo-β-[[4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]methyl]-fenylbutanové, 5 ml 1N hydroxidu sodného a 50 ml dioxanu byla přes noc míchána při pokojové teplotě a 1 hod při 60 °C. Reakční směs byla potom neutralizována 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, zakoncentrována ve vakuu a zbytek sušen ve vakuové sušárně. Bylo získáno 0,97 g (100 % teorie) požadovaného produktu, který byl dále použit bez dalšího čištění.

R_f: 0,15 (FM1)

Analogicky bylo získáno:

R ²	NR ³ R ⁴	Výtěžek %	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
AS4	C8	96	0,2	FM1	(KBr):C=O 1660

Příklad A49

Kyselina 3,5-dibrom-4-hydroxy- β -(methoxykarbonyl)-benzenbutanová

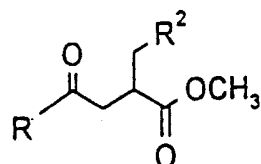
K roztoku 12 g (0,043 mol) kyseliny 4-hydroxy- β -(methoxykarbonyl)-benzenbutanové ve 200 ml kyseliny octové bylo přidáno 150 ml vody a 8 g octanu sodného, a za míchání byl přikapáván roztok 5 ml bromu v 60 ml kyseliny octové. Potom byla reakční směs odpařena ve vakuu a zbytek vmíchán do vody. Vodná fáze byla opakovaně extrahována ethylacetátem, spojené organické fáze promyty vodou. Organické extrakty byly sušeny, zakoncentrovány ve vakuu a zbylý pevný zbytek rekrystalizován z diizopropyletheru. Bylo získáno 12 g (70 % teorie) požadovaného konečného produktu.

R_f : 0,4 (ethylacetát/petrolether/ledová kyselina octová = 5/5/0,4 (v/v/v))

ESI-MS: $(M+H)^+ = 394/6/8$ (Br_2)

Příklad A50

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Methylester kyseliny (R,S)-2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-4-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-4-oxo-butanové

Roztok 2,0 g (5 mmol) kyseliny 3,5-dibrom-4-hydroxy- β -(methoxykarbonyl)-benzenbutanové v 80 ml THF byl za míchání smísen s 1,6 g (5 mmol) TBTU, 0,76 g (5 mmol) HOBt, 1,25 g (5 mmol) 4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)piperidinu a 1,03 g (8 mmol) DIEA. Reakční směs byla míchána 6 hod při pokojové

teplotě a potom zakoncentrována ve vakuu. Zbytek byl smísen s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vícekrát extrahován ethylacetátem. Spojené organické extrakty byly postupně promyty nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, sušeny nad síranem sodným a zakoncentrovány ve vakuu. Bylo získáno 3,0 g (50 % teorie) požadovaného produktu, který byl bez čištění použit k dalším reakcím.

IR (KBr): $1714,8 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

R_f : 0,7 (ethylacetát/petrolether = 7/3 (v/v))

Analogickým způsobem byly vyrobeny:

RCO	R ²	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
N66	AS1	98		0,66	FM1	
N66	AS2	100		0,77	FM1	(KBr):C=O 1664/1734
N139	AS2	100	El:M ⁺ =486	0,30	FM1	(KBr):C=O 1643/1672/1732
N66	AS4	28	El:M ⁺ = 606/08/10 (Br ₂)	0,33	FM4	(KBr):C=O 1666/1734
N66	AS36	63		0,56	FM4	
N66	AS38	92				
V66	AS48	100		0,68	FM1	
N66	AS18	22				
N66	AS39	100				
N109	AS21	39		0,35	EE	(KBr):C=O 1639/1734
N113	AS21	57		0,15	EE/PE 95/5	
N134	AS21	80		0,15	EE	
N66	AS7	100		0,75	FM1	
N66	AS53	40				

Příklad A51

(R)-1-[(2-amino-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)propyl)-4-(1-piperidiny)-piperidin]

K suspenzi 3,8 g (100 mmol) lithiumaluminiumhydridu v 400 ml THF bylo za míchání při pokojové teplotě po částech přidáno 14,4 g (20 mmol) 1-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidiny)piperidinu v průběhu 30 min. Reakční směs byla ponechána 30 min při pokojové teplotě a vařena 2 hod pod zpětným chladičem a potom neutralizována opatrným přidavkem 1 ml vody a 5,1 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové. Po přidavku 100 ml methanolu byla pevná sraženina odsáta a filtrát zakoncentrován ve vakuu. Zbytek byl čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: methylenchlorid/methanol/ konc. vodný amoniak = 8/2/0,2 (v/v/v)). Bylo získáno 5,4 g (57 % teorie) požadovaného produktu jako amorfní pevné látky.

IR (KBr): 3420 cm^{-1} (NH_2)

R_f : 0,4 (FM2)

ESI-MS: $M^+ = 473/475/477$ (Br_2)

Analogicky bylo získáno:

Z 1-(4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl)-4-(1-piperidiny)-piperidinu s výtěžkem 56,5 % teorie (R)-1-[2-amino-3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-propyl-4-(1-piperidiny)-piperidin] s R_f 0,12 (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/cyklohexan/konc. amoniak 7/1,5/1,5/0,2 (v/v/v/v)).

Příklad A52

(R)-1-[3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-2-[N-[(1,1-dimethylethoxy)- karbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

K roztoku 10 g (0,017 mol) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidinu ve 350 ml dioxanu bylo přidáno 3,1 g (0,082 mol) borohydridu sodného a reakční směs byla ochlazena na 5 °C. Za míchání byl potom přikapáván roztok 4,92 g (0,082 mol) kyseliny octové ve 100 ml dioxanu. Reakční směs byla míchána další hodinu při pokojové teplotě a 3 hod při 85 °C. Potom byla přidána ledová voda, organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbylá vodná fáze opakovaně extrahována methylenchloridem. Spojené organické fáze byly sušeny, zakoncentrovány ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: methylenchlorid/ methanol/cyklohexan/konc. vodný amoniak = 3600/150/150/20 (v/v/v/v). Bylo získáno 4,1 g (42 % teorie) bezbarvé pěny.

IR (KBr): 1705 cm⁻¹ (C=O)

Příklad A53

(R)-1-[2-amino-3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)propyl]-4-(1-piperidiny)- piperidin

Ke směsi 4 g (7 mmol) (R)-1-[3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)-2-[N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidinu a 100 ml methylenchloridu bylo za míchání při 10 °C pomalu přikapáváno 40 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs byla 2 hod míchána při pokojové teplotě a potom zakoncentrována ve vakuu. Zbytek byl smísen s ledovou vodou, zalkalizován přidavkem koncentrovaného vodného amoniaku a třikrát extrahován vždy 200 ml diethyletheru. Spojené etherové extrakty byly sušeny a

zakoncentrovány ve vakuu. Bylo získáno 3,4 g (100 % teorie) amorfni pevné látky.

IR (KBr): 1683,8, 1616,3 (C=O)

R_f: 0,02(FM4)

Příklad A54

Methylester kyseliny (R,S)-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-4-oxo-2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]-methyl]-butanové

Vyroben analogicky s příkladem A15a) z methylesteru kyseliny (R,S)-3-karboxy-2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-propanové a 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinonu s výtěžkem 27,3 % teorie. Bezbarvá amorfni látka s R_f 0,25 (mobilní fáze: ethylacetát).

MS: M⁺ = 503

Odpovídajícím způsobem byl vyroben:

Z methylesteru kyseliny (R,S)-3-karboxy-2-[(3,5-dibrom-4-hydroxy-fenyl)methyl]propanové a 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinonu s výtěžkem 98 % teorie methylester kyseliny (R,S)-4-(4-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxo-2-[3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl]methyl-butanové s R_f = 0,66 (mobilní fáze: dichlormethan/cyklohexan/methanol/konc. amoniak 7/1,5/1,5/0,2 (v/v/v/v)).

Příklad A55

Kyselina (R,S)-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-4-oxo-2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-butanová

Směs 3,0 g (4,92 mmol) methylesteru kyseliny (R,S)-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-4-oxo-2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)methyl]-butanové, 30 ml (30 mmol) 1N hydroxidu

sodného a 20 ml methanolu byla 3 hod míchána při pokojové teplotě, potom zředěna 100 ml vody a po kapkách smísena s 30 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Sraženina byla odsáta a sušena při 50 °C v sušárně s cirkulací vzduchu. Bezbarvá amorfnní látka s $R_f = 0,38$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/ledová kyselina octová 9/1/0,15 (v/v/v)). Výtěžek: 2,5 g (85,4 % teorie).

Odpovídajícím způsobem bylo získáno:

Z methylesteru kyseliny (R,S)-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-4-oxo-2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]-methyl]-butanové s výtěžkem 79 % teorie kyselina (R,S)-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-4-oxo-2-[[3-(trifluoromethyl)-fenyl]methyl]-butanová s $R_f = 0,34$ (mobilní fáze: ethylacetát/ledová kyselina octová 99,8/0,2 (v/v)).

IR(KBr): 1703, 1643 cm^{-1} (C=O)

Příklad A56

Methylester 3,5-dibrom-N-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl-N-methyl-D-tyrosinu

a) 1-(chlorkarbonyl)-4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-piperidin

Ke směsi 7,0 ml (ca 14 mmol) 20 % roztoku fosgenu v toluenu a 2,02 g (20 mmol) triethylaminu v 300 ml tetrahydrofuranu byla po částech přidávána za udržování reakční teploty na přibližně 0 °C suspenze 1,5 g (5,60 mmol) hydrochloridu 4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]piperidinu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Směs byla míchána ještě 1 hod při teplotě 0 °C až +5 °C, zfiltrována od vzniklého hydrochloridu triethylaminu a filtrát byl zbaven rozpouštědla. Zbytek byl rozetřen s diizopropyletherem a odfiltrován. Po usušení ve vakuu bylo získáno 0,7 g (42,6 % teorie) bezbarvých krystalů s $R_f = 0,17$ (mobilní fáze: dichlormethan/acetón 9,5/0,5 (v/v)), které byly dále zpracovány bez dalšího čištění.

b) Methylester 3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-N-methyl-D-tyrosinu

K roztoku 4,9 g (13,3 mmol) methylesteru 3,5-dibrom-N-methyl-D-tyrosinu a 4,04 g (40 mmol) triethylaminu v 500 ml tetrahydrofuranu byl přikapáván při pokojové teplotě v průběhu 3 hod roztok 3,92 g (13,34 mmol) 1-(chlorkarbonyl)-4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]piperidinu v 1 l tetrahydrofuranu. Potom byla směs zahřívána 12 hod na teplotu varu pod zpětným chladičem, ponechána ochladit a vysrážený triethylamin byl odfiltrován. Filtrát byl odpařen a zbytek rozdělen mezi ethylacetát a 20 % vodnou kyselinu citronovou. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, znovu odpařena ve vakuu a zbytek čištěn na silikagelu s použitím mobilní fáze ethylacetát/petrolether 9/1 (v/v) pro eluci na chromatografické koloně. Zpracování spojených frakcí poskytlo 3,2 g (38,5 % teorie) bezbarvé amorfnní látky s $R_f = 0,45$ (mobilní fáze): ethylacetát).

IR (KBr): 1739,7, 1660,6 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 623/625/627$ (Br_2)

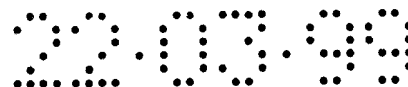
$(M+Na) = 645/647/649$ (Br_2)

$(M+K)^+ = 661/663/665$ (Br_2)

Příklad A57

Methylester 3,5-dibrom-4-methoxy-D-fenylalaninu

Ke směsi 5,5 g (14,12 mmol) hydrochloridu 3,5-dibrom-4-methoxy-D-fenylalaninu a 55 ml methanolu bylo přidáno 150 ml nasyceného methanolového roztoku chlorovodíku a směs byla míchána 20 hod při pokojové teplotě. Po odpaření rozpouštědla získaný zbytek byl smísen s 50 ml vody a upraven nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na pH 8. Sraženina byla odfiltrována, smísená s 10 ml izopropanolu a ponechána stát přes noc. Směs byla zfiltrována od nerozpustných podílů a filtrát odpařen ve



vakuu. Zbytek dále reagoval jako surový produkt. Výtěžek: 1,0 g (28,7 % teorie) bezbarvého oleje s $R_f = 0,55$ (mobilní fáze: dichlormethan/ethylacetát/cyklohexan/methanol/konc. amoniak = 300/80/25/25/3 (v/v/v/v/v)).

Příklad A58

1-(4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl)-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin

a) 1-(2-chlor-4-pyrimidinyl)-4-(fenylmethyl)piperazin

Směs 9,9 g (0,0664 mol) 2,4-dichlorpyrimidinu, 200 ml vody a 11,7 ml (0,0673 mol) 1-(fenylmethyl)piperazinu byla zahřívána 2 hod v ultrazvukové lázni na 40 °C. Po ochlazení bylo nastaveno alkalické pH uhlíčitánem draselným a směs byla několikrát extrahována ethylacetátem. Po obvyklém zpracování získaný surový produkt byl čištěn na silikagelu (30 - 60 μ m) s použitím mobilní fáze složené z FM2 a FM4 (2/1 v/v) pro eluci na chromatografické koloně. Zpracování příslušných frakcí poskytlo 7,4 g (38,6 % teorie) bezbarvého oleje s $R_f = 0,51$ (FM4; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄, hotové fólie na DC).

MS: $M^+ = 288/290$ (Cl)

b) 1-(4-pyrimidinyl)piperazin

Roztok 7,4 g (0,0256 mol) 1-(2-chlor-4-pyrimidinyl)-4-(fenylmethyl)piperazinu ve 100 ml ethanolu byl hydrogenován v přítomnosti 2 g 10 % paladiového uhlí 4 hod při 40 °C a tlaku vodíku 0,5 MPa. Po obvyklém zpracování byl získaný surový produkt čištěn chromatografií na koloně silikagelu (30 - 60 μ m) s použitím směsi FM1/cyklohexan 9/1 (v/v) pro eluci. Bezbarvé krystaly s $R_f = 0,3$ (FM1/cyklohexan 9/1 (v/v)); Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄, hotové fólie pro DC). Výtěžek: 1,7 g (40,7 % teorie).

c) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-fenylalanyl]-4-(4-pyrimidinyl)piperazin

Vyroben analogicky s příkladem A15a) z 4-amino-3,5-dibrom-N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-fenylalaninu a 1-(4-pyrimidinyl)-piperazinu v přítomnosti TBTU s výtěžkem 92 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s $R_f = 0,42$ (FM4; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄, hotové fólie pro DC).

IR(KBr): 1705,0, 1643,3 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 582/584/586$ (Br_2)

d) 1-(4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl)-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin

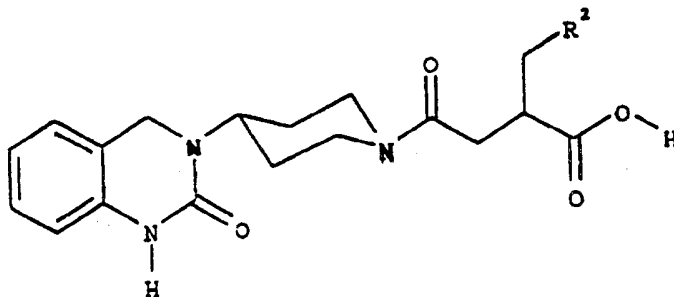
Vyroben analogicky s příkladem A1b) z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-fenylalanyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazinu svýtěžkem 52 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s $R_f = 0,55$ (FM1; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄, hotové fólie pro DC).

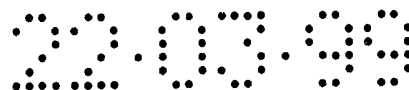
IR (KBr): 1681,8 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 482/484/486$ (Br_2)

Příklad A59

Výroba sloučenin obecného vzorce:





Kyselina (R,S)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[4-(1,1-dimethylethyl)fenyl]methyl]-4-oxobutanová

Směs 4,8 g (8,3 mmol) ethylesteru kyseliny 4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[[4-(1,1-dimethylethyl)fenyl]methyl]-2-(ethoxykarbonyl)-4-oxobutanové, 200 ml ethanolu a 41,5 ml 1N hydroxidu sodného byla vařena pod zpětným chladičem 3 hod.

Ethanol byl odstraněn ve vakuu, zbytek zředěn 50 ml vody a okyselen 1N kyselinou chlorovodíkovou na pH 3. Vysrážená látka byla odsáta, důkladně promyta vodou a sušena ve vakuu. Bylo získáno 3,8 g (96 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 139 - 141 °C a $R_f = 0,65$ (mobilní fáze: EE/MeOH/ledová kyselina octová 90/10/1 v/v/v).

IR(KBr): 1724, 1647 cm^{-1} (C=O)

MS: žádný M^+ , $m/e = 246, 231, 147$

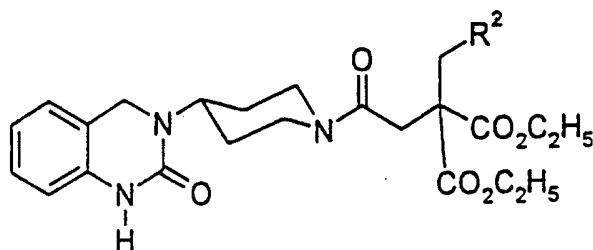
Analogickým způsobem byly vyrobeny:

R^2	Pozn.	Výtěžek %	MS	R_f	Mobilní fáze	IR[cm^{-1}]
AS29		100				
AS16		17	ESI:(M+H) $^+$ = 488/90/92(Cl ₂)	0,30	EE/MeOH/AcOH 80/10/1	
AS5		62		0,60	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	
AS32		100	ESI:(M+Na) $^+$ = 614/6/8 (Br ₂)	0,67	EE/MeOH/ AcOH 90/10/1	(KBr):C=O 1645/1728
AS33		90	EI:M $^+$ =525	0,20	EE/MeOH/ AcOH 90/10/1	(KBr):C=O 1643/1701
AS31		100		0,20	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	
AS17		100	ESI:(M+Na) $^+$ = 608/10/12 (Br ₂)	0,50	EE/MeOH/ AcOH 90/10/1	(KBr):C=O 1643
AS34		76	ESI:(M-H) $^-$ =506	0,65	EE/MeOH/ AcOH 90/10/1	

R ²	Pozn.	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
AS19		70		0,46	EE/MeOH/ AcOH 90/1/0,5	(KBr):C=O 1643/1701
AS46		78	ESI:(M-Na) ⁺ =471	0,20	FM1	(KBr):C=O 1647
AS50		97		0,05	EE	
AS2	LiOH místo NaOH	86	ESI:(M+H) ⁺ =472	0,67		(KBr):C=O 1643/1705
AS29		100	ESI:(M-H) ⁻ =448			(KBr):C=O 1645/1705
AS31		87				

Příklad A60

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Ethylester kyseliny 4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2[[4-(1,1-dimethylethyl)fenyl]methyl]-2-(ethoxykarbonyl)-4-oxobutanové

Směs 2,31 g (10 mmol) 4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-piperidinu, 3,64 g (10 mmol) kyseliny β,β-bis-(ethoxykarbonyl)-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenbutanové, 5 ml triethylaminu, 3,5 g (11 mmol) TBTU, 200 ml tetrahydrofuranu a 20 ml dimethylformamidu byla míchána 5 hod při pokojové teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, zbytek převeden do dichlormethanu, vzniklý

roztok sušen nad síranem sodným a zbaven rozpouštědla. Po chromatografickém čištění na koloně 400 g silikagelu (Amicon, 35 - 70 μm , ethylacetát jako eluent) bylo získáno 4,8 g (83 % teorie) bezbarvé amorfnní látky s $R_f = 0,63$ (mobilní fáze: EE).

IR(KBr): 1734, 1668, 1653 cm^{-1} (C=O)

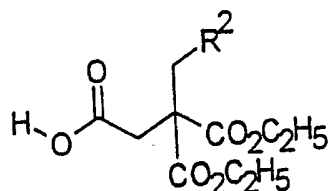
MS: $M^+ = 577$ (Br_2)

Analogicky byly získány:

R^2	Výtěžek %	MS	R_f	Mobilní fáze	IR[cm^{-1}]
AS29	75		0,8	FM1	
AS16	59		0,5	EE	
AS5	65	El: $M^+ = 677/79/81(\text{Br}_2)$	0,7	FM4	(KBr): C=O 1649/1668/1734
AS32	74		0,5	FM4	(KBr): C=O 1647/1668/1734
AS33	85		0,5	EE	(KBr): C=O 1649/1734
AS31	82	El: $M^+ = 574$	0,5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1	(KBr): C=O 1658/1741
AS17	93	El: $M^+ = 707/09/11(\text{Br}_2)$	0,5	EE	(KBr): C=O 1645/ 1666/1736/17594
AS34	75	El: $M^+ = 607$	0,8	EE	(KBr): C=O 1649/1668/1736
AS19	67		0,8	FM1	(KBr): C=O 1647/1668/1734
AS56	80	El: $M^+ = 572$	0,8	FM1	(KBr): C=O 1737
AS50	78	El: $M^+ = 677/9/81(\text{Br}_2)$	0,6	EE	(KBr): C=O 1645/1666/1730
AS2	51				

Příklad A61

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Kyselina β,β -bis-(ethoxykarbonyl)-1-methyl-1H-indol-3-butanová

Vyrobená analogicky s příkladem A1b) z terc.-butylesteru kyseliny β,β -bis-(ethoxykarbonyl)-1-methyl-1H-indol-3-butanové působením kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu s výtěžkem 63,5 % teorie. Bezbarvé krystaly s teplotou tání 127 - 130 °C (diizopropylether).

IR (KBr): 1738, 1712 cm^{-1} (C=O)

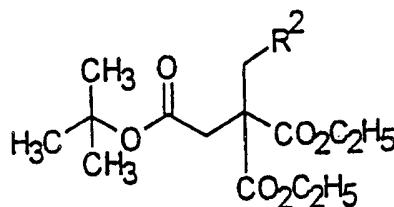
Analogickým způsobem byly vyrobeny:

R^2	Výtěžek %	MS	R_f	Mobilní fáze	IR [cm^{-1}]
AS29	100				
AS16	100		0,7	EE/MeOH/AcOH 97,5/2,2/0,25	
AS5	100		0,5	PE/EE/ 2/1	
AS32	100		0,58	PE/EE 2/1	(KBr):C=O 1759/1711
AS33	100				(KBr):C=O 1736
AS17	52				(KBr):C=O 1707/1726/ 1755

R ²	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
AS34	90		0,8	EE/MeOH/AcOH 97,5/2,5/0,25	(KBr):C=O 1705/1743
AS19	100		0,76	PE/EE/AcOH 6/3/1	(KBr):C=O 1738
AS46	92		0,35	FM1	(KBr):C=O 1732
AS50	71				(KBr):C=O 1712/1634/ 1759
AS2	31	El: M ⁺ = 272	0,42	PE/EE/AcOH 6/4/0,2	(KBr):C=O 1711/1734

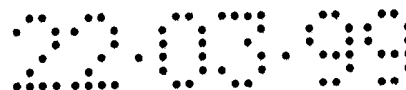
Příklad A62

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Terc.-butylester kyseliny β,β -bis-(ethoxykarbonyl)-3,5-dimethylbenzen- butanové

K roztoku 13,8 g (50,2 mmol) diethylesteru kyseliny [(1,1-dimethylethoxykarbonyl)methyl]-malonové ve 400 ml bezvodého tetrahydrofuranu 2,3 g (52,7 mmol) bylo přidáno za vnějšího chlazení ledovou vodou 2,3 g (52,7 mmol) hydridu sodného. Po půlhodinovém míchání byl přikapáván za udržování reakční teploty 0 až +5 °C roztok 10,0 g (50,2 mmol) 3,5-dimethylbenzylbromidu v 80 ml

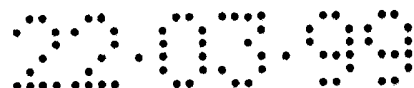


tetrahydrofuranu a směs byla potom ponechána v průběhu 14 hod ohřát na pokojovou teplotu. Reakční směs byla zbavena rozpouštědla ve vakuu, ke zbytku bylo přidáno 200 ml 10 % kyseliny citronové a směs byla několikrát extrahována ethylacetátem. Spojené extrakty poskytly po obvyklém zpracování 19,7 g (100 % teorie) bezbarvého oleje s $R_f = 0,67$ (mobilní fáze: dichlormethan), který byl použit bez čištění v následujícím stupni.

Analogickým způsobem byly vyrobeny:

R^2	Pozn.	Výtěžek %	MS	R_f	Mobilní fáze	IR [cm^{-1}]
AS29		100				
AS16		62		0,6	CH_2Cl_2	
AS5		91	ESI: $(\text{M}+\text{H})^+ = 521/3/5(\text{Br}_2)$	0,8	PE/EE 2/1	(KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1734
AS32		96		0,76	PE/EE 2/1	(KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1734
AS33		78		0,55	CH_2Cl_2	(KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1736
AS31	P^1	74	EI: $\text{M}^+ = 417$	0,7	toluen/t-BME 4/1	(KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1734
AS17		70	EI: $\text{M}^+ = 550/52/54(\text{Br}_2)$	0,5	CH_2Cl_2	(KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1734
AS34		93	EI: $\text{M}^+ = 450$	0,5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 1/1	(KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1736
AS19		87		0,89	CH_2Cl_2	(KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1736
AS46		54	EI: $\text{M}^+ = 415$	0,7	FM4	
AS50		60	EI: $\text{M}^+ = 520/22/24(\text{Br}_2)$	0,7	CH_2Cl_2	(KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1734

P^1 S použitím 3-(dimethylaminomethyl)-1-methyl-1H-indol-methjodidu



Příklad A63

Fenylmethylester kyseliny β,β -bis-(ethoxykarbonyl)-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenbutanové

Vyroben analogicky s příkladem A62 z esteru kyseliny [(fenylmethoxykarbonyl)methyl]-malonové a 4-(1,1-dimethylethyl)-benzylbromidu v přítomnosti hydridu sodného s výtěžkem 53 % teorie. Bezbarvý olej s $R_f = 0,21$ (mobilní fáze: dichlormethan/petrolether 2/1 v/v).

IR(KBr): 1738 cm^{-1} (C=O)

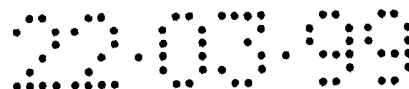
Příklad A64

Methylester kyseliny 4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[3-(1-methylethoxy)fenyl]methyl]-4-oxobutanové

K roztoku 2,0 g (4,43 mmol) methylesteru kyseliny 4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3-hydroxyfenyl)-methyl]-4-oxobutanové ve 30 ml bezvodého dimethylformamidu bylo přidáno 0,2 g (4,4 mmol) 55 % suspenze hydridu sodného v parafinovém oleji. Po 30 min míchání při pokojové teplotě bylo přikapáno 0,5 ml (4,8 mmol) izopropyljodidu a směs byla ponechána vždy dvě hod při pokojové teplotě a při 70 °C. Po odstranění těkavých podílů byl získaný zbytek rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, sušena nad síranem sodným a znovu odpařena. Surový produkt byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (60 μm) za použití nejprve dichlormethanu a potom směsi methanol/konc. amoniak (9/1 v/v) pro eluci. Bylo získáno 0,9 g (42 % teorie) bezbarvé amorfnní látky s $R_f = 0,32$ (FM4).

IR (KBr): $1734, 1668\text{ cm}^{-1}$ (C=O)

MS: $M^+ = 493$



Odpovídajícím způsobem byl získán z methylesteru kyseliny 4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3-hydroxy-fenyl)methyl]-4-oxobutanové a ethyljodidu methylester kyseliny 4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3-ethoxyfenyl)-methyl]-4-oxobutanové s výtěžkem 67 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s $R_f = 0,29$ (FM4).

IR (KBr): 1734, 1666 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 479$

Příklad A65

Kyselina β,β -bis-(ethoxykarbonyl)-4-(1,1-dimethylethyl)-benzen-butanová

Vyrobená analogicky s příkladem A58b) z methylesteru kyseliny β,β -bis-(ethoxykarbonyl)-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenbutanové katalytickou hydrogenací v přítomnosti paladiového uhlí s výtěžkem 95 % teorie. Bezbarvý vysoce viskózní olej s $R_f = 0,16$ (mobilní fáze: dichlormethan).

IR (KBr): 1739 cm^{-1} (C=O)

Příklad A66

1-methyl-4-[(1-piperaziny)karbonyl]-piperazin-bis-(trifluoracetát)

a) 4-[[4-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1-piperaziny]karbonyl]-1-methyl-piperazin

K roztoku 1,1 g trifosgenu (3,7 mmol) v 20 ml dichlormethanu byla přikapávána při pokojové teplotě v průběhu 30 min směs 1,2 g (10 mmol) 1-methylpiperazinu, 0,38 ml (22 mmol) DIEA a 35 ml dichlormethanu a potom byl najednou přidán roztok 1,9 g (10 mmol) 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)piperazinu a 0,38 ml DIEA v 20 ml dichlormethanu. Po jednogodinovém míchání při pokojové teplotě byly

nerozpustné podíly odfiltrovány a filtrát odpařen ve vakuu. Po čištění surového produktu na silikagelu (Amicon, 35 - 70 μm) s použitím směsi dichlormethan/methanol/konc. amoniak (80/20/1 v/v/v) pro eluci bylo získáno 700 mg (22 % teorie) bezbarvých krystalů s teplotou tání 130 °C.

IR(KBr): 1691, 1641 cm^{-1} (C=O)

b) 1-methyl-4-[(1-pineraziny]karbonyl]-piperazin-bis-(trifluoracetát)

Vyroben analogicky s příkladem A1b), ale s ohledem na reakce s vodným amoniakem z 4-[[4-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1-piperaziny]karbonyl]-1-methylpiperazinu a kyseliny trifluoroctové s výtěžkem 99,6 % teorie. Bezbarvá amorfni látka s $R_f = 0,17$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak 50/50/0,5).

IR (KBr): 1678 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 212$

Příklad A67

Dihydrochlorid 1-[4-[4-(dimethylamino)butyl]fenyl]-piperazinu

a) Amid kyseliny N,N-dimethyl-4-fluor- γ -oxobenzenbutanové

K roztoku 30,5 g (0,155 mol) kyseliny 4-fluor- γ -oxobenzenbutanové ve 470 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno za míchání a při pokojové teplotě 35,0 g (0,216 mol) N,N'-karbonyldiimidazolu a směs byla ponechána další 2,5 hod při pokojové teplotě. Za silného vnějšího míchání směsi ledu a ethanolu bylo potom přivedeno 13,7 g (0,304 mol) dimethylaminu. Po 12 hod stání při pokojové teplotě bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu, zbytek rozdělen mezi dichlormethan a 10 % vodný roztok kyseliny citronové, organická fáze sušena nad síranem sodným a ještě jednou odpařena ve vakuu. Surový produkt poskytl po čištění na chromatografické

koloně (mobilní fáze: ethylacetát) na silikagelu 30,22 g (87 % teorie) bezbarvých krystalů s $R_f = 0,31$ (mobilní fáze: ethylacetát/ledová kyselina octová 99,99/0,01).

IR (KBr): 1680, 1647 cm^{-1} (C=O)

b) Amid kyseliny N N-dimethyl- γ -oxo-4-[4-(fenylmethyl)-1-piperaziny]-benzenbutanové

Směs 33,48 g (0,15 mol) amidu kyseliny N,N-dimethyl-4-fluor- γ -oxobenzenbutanové, 29,6 g (0,168 mol) 1-(fenylmethyl)piperazinu a 6 ml DIEA byla vařena 6 hod pod zpětným chladičem. Ještě jednou bylo přidáno 30 g (0,17 mol) (fenylmethyl)piperazinu a směs byla zahřívána dalších 7 hod za teploty varu pod zpětným chladičem. Směs byla převedena do malého množství dichlormethanu a čištěna chromatografií na koloně silikagelu s použitím směsi dichlormethan/methanol/konc. amoniak 99/1/0,5 pro eluci. Z příslušných frakcí získaný zbytek byl rozmíchán s diizopropyletherem, získané krystaly byly nakonec překrystalovány z ethanolu. Bylo získáno 42,22 g (74 % teorie) bezbarvých krystalů s $R_f = 0,69$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak 95/5/0,5 v/v/v) .

IR (KBr): 1662, 1643 cm^{-1} (C=O)

c) 4-[4-[4-(dimethylamino)-1-hydroxybutyl]fenyl]-1-(fenylmethyl)piperazin

Vyroben analogicky s příkladem A51 z amidu kyseliny N,N-dimethyl- γ -oxo-4-[4-(fenylmethyl)-1-piperaziny]-benzenbutanové redukcí lithiualuminiumhydridem s výtěžkem 61 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s $R_f = 0,62$ (mobilní fáze: ethylacetát/methanol 1/1 v/v).

MS: $M^+ = 367$

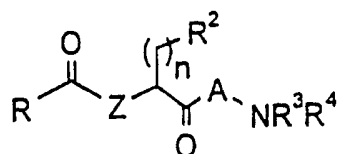
d) Dihydrochlorid 1-[4-[4-(dimethylamino)butyl]fenyl]piperazinu

Vyroben analogicky s příkladem A20b) z 4-[4-[4-(dimethylamino)-1-hydroxybutyl]fenyl]-1-(fenylmethyl)piperazinu katalytickou hydrogenací v přítomnosti paladiového uhlí a kyseliny chlorovodíkové v kvantitativním výtěžku. Bezbarvá amorfnní látka s $R_f = 0,37$ (mobilní fáze: ethylacetát/methanol 50/50/0,5 v/v/v).

B. Výroba konečných produktů

Příklad 1

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (Nr. 83)

Směs 2 g (3,44 mmol) 3,5-dibrom-N²-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosinu, 0,59 g (3,6 mmol) 1-(4-pyridinyl)-piperazinu, 1,27 g (3,96 mmol) TBTU, 0,47 g (3,44 mmol) HOBt, 0,7 ml (3,96 mmol) DIEA a 100 ml tetrahydrofuranu byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla jednou vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze byla sušena, zakoncentrována ve vakuu a surový produkt potom čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze:

ethylacetát/methanol = 9/1/ (v/v/)). Bylo získáno 550 mg (22 % teorie)
amorfního pevného produktu.

IR (KBr): 1601, 1636, 1696 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,67 (FM2)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 726/728/730 (Br₂)

Analogicky byly vyrobeny (vždy n = 1):

Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm^{-1}]
	N6	N-H	AS1	A3	C4		88	ESI:(M+H) ⁺ =928/30/32	0,8	FM1	(KBr):C=O 1629,8; 1708,8
193	N15	N-H	AS6	A0	C7	DMF jako rozp.	26	ESI:(M+H) ⁺ =647/9(Br)	0,9	EE/MeOH/ ACOH 75/23/2 (v/v/v)	(KBr):C=O 1693,4; 1622,0
194	N66	N-H	AS1	A0	C67		49	ESI:(M+H) ⁺ =828/30/32 (Br ₂)	0,33	FM1	(KBr):C=O 1622,0/ 1664
202	N15	N-H	AS1	A0	C36	DMF jako rozp. DIEA	9	ESI:(M+H) ⁺ =733/5/7 (Br ₂)	0,49	FM1	(KBr):C=O 1695,3; 1622,0 NH ₃ 417,7
203	N15	N-H	AS1	A0	C29	DMF jako rozp. DIEA	41	ESI:(M+H) ⁺ =718/20/22 (Br ₂)	0,58	EE/MeOH 9/1 v/v	(KBr):C=O 1695,3
204	N15	N-H	AS1	A0	C30	DMF jako rozp. DIEA	27	ESI:(M+H) ⁺ =691/3/5 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr):C=O 1695,3; 1624,0
205	N15	N-H	AS6	A0	C8	DMF jako rozp. DIEA	23	ESI:(M+H) ⁺ =653/5 (Br ₂)	0,46	FM1	(KBr):C=O 1695,3; 1622,0
206	N15	N-H	AS1	A0	C31	DMF jako rozp. DIEA	33	ESI:(M+H) ⁺ =717/19/21 (Br ₂)	0,25	FM1	(KBr):C=O 1695,3; 1624,0

207	N15	N-H	AS1	A0	C32	DMF jako rozp. DIEA	55	ESI:(M+H) ⁺ =780/2/4 (Br ₂)	0,46	FM1	(KBr):C=O 1690;1650
212	N15	N-H	AS1	A7	C1	DMF jako rozp. DIEA	37	ESI:(M+H) ⁺ =882/4/6 (Br ₂)	0,27	FM1	(KBr):C=O 1697,3; 1639,4 NH3423,4
217	N15	N-H	AS6	A3	C1		51		0,9	FM1	(KBr):C=O 1693,4; 1641,3
222	N15	N-H	AS1	A0	C27	P ¹	10	ESI:(M+H) ⁺ =774/6/8 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr):C=O 1695,3
286	N15	N-H	AS1	A0	C28	P ¹	9	ESI:(M+H) ⁺ =706/8/10 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1699,2
81	N15	N-H	AS4	A0	C4		64	ESI:(M+H) ⁺ =724/6/8 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 746/48/50 (Br ₂)	0,75	FM1	(KBr):C=O 1618,2; 1703,0
82	N15	N-H	AS4	A0	C1		53	ESI:(M+H) ⁺ =725/7/9 (Br ₂)	0,55	FM3	(KBr):C=O 1620,1; 1703,0
84	N66	N-H	AS 21	A0	C68		31	ESI:(M+H) ⁺ =683	0,52	FM1	(KBr):C=O 1608/1628 / 1666
85	N15	N-H	AS4	A0	C7		42	ESI:(M+H) ⁺ =724/6/8 (Br ₂) (M+Na) ⁺ = 746/48/50 (Br ₂)	0,8	FM1	(KBr):C=O 1618,2; 1697,3; -NH-; -NH ₂ 3379,1
90	N15	N-H	AS1	A0	C8		40	ESI:(M+H) ⁺ =731/3/5 (Br ₂)	0,78	FM2	(KBr):C=O 1624,0; 1697,3

Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
	N2	N-H	AS2	A3	C1	DMF jako rozp. DIEA	73	ESI:(M+H) ⁺ =766	0,42	FM1	(KBr):C=O 1654,2; 1708,8
354	N15	N-H	AS1	A0	C4		21	ESI:(M+H) ⁺ =725/7/9 (Br ₂) (M+Na) ⁺ = 747/49/51 (Br ₂)	0,76	FM2	(KBr):C=O 16222,0; 195,3;-OH, NH- 3417,7
98	N15	N-H	AS1	A0	C9		60	ESI:(M+H) ⁺ =580/2/4 (Br ₂); (M+H) ⁻ =578/80/82 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 602/5/6 (Br ₂)	0,41	FM2	(KBr):C=O 1624,0; 1685,7; -OH,-NH- 3421,5
102	N15	N-H	AS1	A0	C12		43	ESI:(M+H) ⁺ =636/38/40 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 658/60/62 (Br ₂)	0,76	FM2	(KBr):C=O 1622,0; 1695,3
99	N15	N-H	AS1	A0	C10		54	ESI:(M+H) ⁺ =663/5/7 (Br ₂)	0,61	FM2	(KBr):C=O 1622,9; 1700,9; -OH,NH- 3421,5
100	N15	N-H	AS1	A0	C11		54	ESI:(M+H) ⁺ =746/48/50 (Br ₂)	0,5	FM2	(KBr):C=O 1624,0; 1695,3; -NH-;-OH 3423,4

Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
101	N15	N-H	AS1	A0	C7		62	ESI:(M+H) ⁺ =725/7/9 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 747/49/51 (Br ₂)	0,82	FM2	(KBr):C=O 1622,0; 1695,3; -OH,NH- 3253,7
103	N15	N-H	AS1	A0	C13		37	ESI:(M+H) ⁺ =679/81/83 (Br ₂)	0,72	FM2	(KBr):C=O 1625,9; 1693,4; 1666,4; -OH,NH- 3409,9
106	N15	N-H	AS1	A0	C13		37	ESI:(M+H) ⁺ =832/4/6 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0,66	FM1	(KBr):C=O 1674,1; 1689,5
104	N15	N-H	AS6	A0	C4		36	ESI:(M+H) ⁺ =647/9(Br ₂) (M+Na) ⁺ = 669/71(Br); (M-H) ⁻ 645/7(Br)	0,71	FM1	(KBr):C=O 1695,3
105	N15	N-H	AS6	A0	C1		25	ESI:(M+H) ⁺ =648/50 (Br ₂)	0,25	FM3	(KBr):C=O 1695,3
	N2	N-H	AS1	A 12	C1	DMF jako rozp. DIEA	72	ESI:(M+H) ⁺ =108/4/6 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1641
199	N15	N-H	AS3	A0	C8	P ²	86	ESI:(M+H) ⁺ =643/5/7 (Br ₂)	0,37	ethylacet./ methanol/ petrolether = 1/2/1 (v/v/v)	(KBr):C=O 1697; 1624

Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
200	N15	N-H	AS3	A0	C1		40	ESI:(M+H) ⁺ =638/40/42 (Br ₂)	0,45	ethylacet./ methanol/ petrolether = 1/2/1 (v/v/v)	(KBr):C=O 1695;1636
419	N66	N-H	AS 21	A0	C38		28	ESI:(M+H) ⁺ =682	0,1	FM1	(KBr):C=O 1628/1662
425	N66	N-H	AS1	A0	C36		42	ESI:(M+H) ⁺ =747/49/51 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1624/1667
426	N66	N-H	AS4	A0	C30		66	ESI:(M+H) ⁺ =704/6/8 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr):C=O 1618/1663
427	N66	N-H	AS1	A0	C31		38	ESI:(M+H) ⁺ =731/3/5 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1630/1653
428	N66	N-H	AS4	A0	C36		40	ESI:(M+H) ⁺ =746/48/50 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1618/1662
429	N66	N-H	AS1	A0	C30		47	ESI:(M+H) ⁺ =705/7/9 (Br ₂)	0,15	FM1	(KBr):C=O 1635/1653
435	N66	N-H	AS4	A0	C31		20	ESI:(M+H) ⁺ =730/2/4 (Br ₂)	0,55	FM1	(KBr):C=O 1608/1631
436	N66	N-H	AS1	A0	C11		15	ESI:(M+H) ⁺ =760/2/4 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr):C=O 1624/1653
437	N66	N-H	AS4	A0	C11		25	ESI:(M+H) ⁺ =759/61/63 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1622/1661
438	N66	N-H	AS4	A0	C54		+š	ESI:(M+H) ⁺ =744/6/8 (Br ₂)	0,7	FM1	(KBr):C=O 1620/1660

Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
439	N66	N-H	AS1	A0	C54		31	ESI:(M+H) ⁺ =745/7/9 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1626/1661
439	N66	N-H	AS1	A0	C54		31	ESI:(M+H) ⁺ =745/7/9 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1626/1661
443	N122	N-H	AS1	A0	C11		44	ESI:(M+H) ⁺ =790/2/4 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr):C=O 1624/1680
444	N122	N-H	AS1	A0	C8		62	ESI:(M+H) ⁺ =775/7/9 (Br ₂)	0,18	FM1	(KBr):C=O 1624/1678
445	N122	N-H	AS1	A0	C1		60	ESI:(M+H) ⁺ =770/2/4 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1630/1680
446	N122	N-H	AS1	A0	C20		59	ESI:(M+H) ⁺ =789/91/93 (Br ₂)	0,15	FM1	(KBr):C=O 1622/1680
447	N122	N-H	AS4	A0	C1		54	ESI:(M+H) ⁺ =769/71/73 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1622/1682
448	N122	N-H	AS4	A0	C20		68	ESI:(M+H) ⁺ =788/90/92 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1620/1682
449	N122	N-H	AS4	A0	C8		59	ESI:(M+H) ⁺ =774/6/8 (Br ₂)	0,58	FM1	(KBr):C=O 1620/1682
450	N66	N- CH ₃	AS1	A0	C4		36	ESI:(M+H) ⁺ =753/5/7 (Br ₂)	0,39	FM1	(KBr):C=O 1653
451	N66	CH ₂	AS1	A0	C1		20	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1638
452	N71	CH ₂	AS1	A0	C1		16	ESI:(M+H) ⁺ =751/53/55 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1638/1680

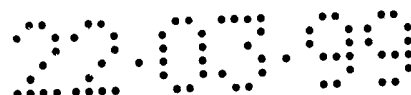
Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
453	N66	CH ₂	AS1	A0	C11		17	ESI:(M+H) ⁺ =758/60/62 (Br ₂)	0,13	FM1	(KBr):C=O 1636
454	N66	CH ₂	AS1	A0	C20		33	ESI:(M+H) ⁺ =757/59/61 (Br ₂)	0,23	FM1	(KBr):C=O 1632
455	N71	CH ₂	AS1	A0	C8		35	ESI:(M+H) ⁺ =755/7/9 (Br ₂)	0,42	FM1	(KBr):C=O 1624/1684
457	N71	CH ₂	AS1	A0	C4		49	ESI:(M+H) ⁺ =750/2/4 (Br ₂)	0,77	FM1	(KBr):C=O 1626/1682
458	N71	CH ₂	AS1	A0	C37		25	ESI:(M+H) ⁺ =769/71/73 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1638/1682
459	N66	CH ₂	AS1	A0	C37		50	ESI:(M+H) ⁺ =757/59/61 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1636
460	N66	N-H	AS1	A0	C55		72	ESI:(M+H) ⁺ =759/61/63 (Br ₂)	0,27	EE/MeOH/ NH ₄ OH= 8/1,5/0,1 v/v/v	(KBr):C=O 1626/1661
461	N66	N-H	AS1	A0	C56		77	ESI:(M+H) ⁺ =731/3/5 (Br ₂)	0,77	FM1	(KBr):C=O 1626/1661
462	N66	N-H	AS 17	A0	C8		51	ESI:(M+H) ⁺ =759/61/63 (Br ₂)	0,41	FM1	(KBr):C=O 1628/1663
463	N66	N-H	AS 18	A0	C1		59	ESI:(M+H) ⁺ =704	0,7	FM1	(KBr):C=O 1661
464	N66	N-H	AS 18	A0	C8		51	ESI:(M+H) ⁺ =709	0,76	FM1	(KBr):C=O 1628/1663
461	N66	N-H	AS 18	A0	C37		73	ESI:(M+H) ⁺ =723	0,7	FM1	(KBr):C=O 1628/1663
469	N66	N-H	AS 19	A0	C8		34	ESI:(M+H) ⁺ =651/53 (Br ₂)	0,34	FM1	(KBr):C=O 1626/1664



Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
471	N66	N-H	AS 20	A0	C8		41	ESI:(M+H) ⁺ =649	0,68	FM1	(KBr):C=O 1624/1684
472	N66	N-H	AS5	A0	C8		26	ESI:(M+H) ⁺ =729/31/33 (Br ₂)	0,73	FM1	(KBr):C=O 1626/1664
475	N66	N-H	AS 18	A0	C20		58	ESI:(M+H) ⁺ =723	0,22	FM1	(KBr):C=O 1628/1664
476	N66	N-H	AS 18	A0	C11		44	ESI:(M+H) ⁺ =724	0,27	MeOH	(KBr):C=O 1630/1662
478	N66	N-H	AS 19	A0	C37		62	ESI:(M+H) ⁺ =665/7(Br ₂)	0,8	FM1	(KBr):C=O 1626/1662
479	N66	N-H	AS 19	A0	C20		55	ESI:(M+H) ⁺ =665/7(Br ₂)	0,64	FM1	(KBr):C=O 1664
480	N66	N-H	AS 19	A0	C4		55	ESI:(M+H) ⁺ =645/7(Br ₂)	0,77	FM1	(KBr):C=O 1628/1662
506	N66	N-H	AS 21	A0	C20		46	ESI:(M+H) ⁺ =655	0,75	FM1	(KBr):C=O 1626/1664
507	N66	N-H	AS 22	A0	C8		65	ESI:(M+H) ⁺ =607/9(Cl)	0,78	FM1	(KBr):C=O 1624/1664
508	N66	CH ₂	AS 21	A0	C20		15	ESI:(M+H) ⁺ =654	0,15	MeOH	(KBr):C=O 1639/1670
246	N15	CH ₂	AS1	A0	C8		19	ESI:(M+H) ⁺ =730/2/4 (Br ₂)	0,35	EE/MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,5 v/v/v	(KBr):C=O 1635/1707
285	N15	CH ₂	AS1	A0	C4		42	ESI:(M+H) ⁺ =724/6/8 (Br ₂)	0,45	EE/MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,5 v/v/v	(KBr):C=O 1684/1711
289	N66	CH ₂	AS1	A0	C8		40	ESI:(M+H) ⁺ =744/6/8 (Br ₂)	0,38	EE/MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,5 v/v/v	(KBr):C=O 1635/1668

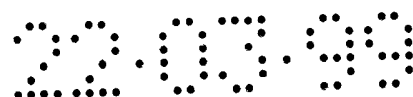
Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
290	N66	CH ₂	AS1	A0	C4		30	ESI:(M+H) ⁺ =738/40/42 (Br ₂)	0,45	EE/MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,5 v/v/v	(KBr):C=O 1634/1664
511	N66	N-H	AS 23	A0	C8	DMF	80	ESI:(M+H) ⁺ =603	0,57	FM1	(KBr):C=O 1664/1626
512	N66	N-H	AS 23	A0	C11	DMF	60	ESI:(M+H) ⁺ =618	0,30	FM1	(KBr):C=O 1645
513	N66	N-H	AS 23	A0	C1	DMF	54	ESI:(M+H) ⁺ =598	0,50	FM1	(KBr):C=O 1662/1712
514	N66	N-H	AS 23	A0	C38	DMF	65	ESI:(M+H) ⁺ =644	0,20	FM1	(KBr):C=O 1664/1626 1712
515	N66	N-H	AS 23	A0	C40	DMF	7	ESI:(M+H) ⁺ =632	0,40	FM1	(KBr):C=O 1630/1662
527	N66	N-H	AS 25	A0	C8		49	ESI:(M+H) ⁺ =594	0,48	FM1	(KBr):C=O 1647
528	N66	N-H	AS 25	A0	C1		29	ESI:(M+H) ⁺ =589	0,48	FM1	(KBr):C=O 1646
529	N66	CH ₂	AS2	A0	C8		27	ESI:(M+H) ⁺ =622	0,50	FM1	(KBr):C=O 1635/1668 1716
530	N66	CH ₂	AS2	A0	C20		5	EI:M ⁺ =635	0,49	FM1	(KBr):C=O 1637/1668 1714
531	N66	CH ₂	AS 23	A0	C8		30	EI:M ⁺ =601	0,50	FM1	
	N66	CH ₂	AS 23				95				
538	N139	CH ₂	AS2	A0	C20		49	EI:M ⁺ =636	0,30	FM1	(KBr):C=O 1635/1674
539	N139	CH ₂	AS2	A0	C53		52	EI:M ⁺ =637	0,30	FM1	(KBr):C=O 1637/1674
540	N139	CH ₂	AS2	A0	C8		60		0,37	FM1	(KBr):C=O 1635/1674

Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
541	N66	CH ₂	AS 27	A0	C53		32	EI:M ⁺ =630	0,65	FM1	(KBr):C=O 1639/1670
542	N66	CH ₂	AS 27	A0	C8		32	EI:M ⁺ =615	0,80	FM1	(KBr):C=O 1639/1670
543	N66	CH ₂	AS 27	A0	C20		21	EI:M ⁺ =629	0,59	FM1	(KBr):C=O 1639/1672
544	N66	CH ₂	AS 28	A0	C20		35	EI:M ⁺ =643	0,50	FM1	(KBr):C=O 1641/1670
545	N66	CH ₂	AS 28	A0	C53		54	EI:M ⁺ =644	0,50	FM1	(KBr):C=O 1639/1670
546	N66	CH ₂	AS 28	A0	C8		53	EI:M ⁺ =629	0,60	FM1	(KBr):C=O 1639/1672
547	N66	CH ₂	AS 29	A0	C8		14	EI:M ⁺ =599	0,53	FM1	(KBr):C=O 1630
548	N66	CH ₂	AS 29	A0	C53		12	EI:M ⁺ =614	0,48	FM1	
549	N66	CH ₂	AS 29	A0	C20		15	EI:M ⁺ =613	0,48	FM1	(KBr):C=O 1637/1668
550	N66	CH ₂	AS 30	A0	C53		4		0,48	FM1	
574	N66	CH ₂	AS 16	A0	C20		55	EI:M ⁺ = 653/5/7/ (Cl ₂)	0,80	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr):C=O 1635/1670
575	N66	CH ₂	AS 16	A0	C53		54	EI:M ⁺ = 654/6/8 (Cl ₂)	0,20	EE/MeOH NH ₄ OH 70/30/3	(KBr):C=O 1635/1668
578	N66	CH ₂	AS5	A0	C53		32	EI:M ⁺ = 742/4/6 (Br ₂)	0,30	FM5	(KBr):C=O 1637/1670
579	N66	CH ₂	AS5	A0	C20		37	EI:M ⁺ = 741/3/5 (Br ₂)	0,50	FM5	(KBr):C=O 1635/1670
589	N66	CH ₂	AS 32	A0	C53		49	EI:M ⁺ = 756/58/60 (Br ₂)	0,33	FM5	(KBr):C=O 1639/1670

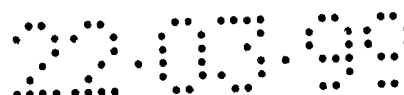


590	N66	CH ₂	AS 32	A0	C20		36	EI:M ⁺ = 755/7/9 (Br ₂)	0,47	FM5	(KBr):C=O 1658/1672
591	N66	CH ₂	AS 33	A0	C20		43	EI:M ⁺ =689	0,40	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1637/1670
592	N66	CH ₂	AS 33	A0	C53		52	EI:M ⁺ =690	0,20	EE/MeOH/ NH ₄ OH 70/30/5	(KBr):C=O 1633/1668
593	N66	CH ₂	AS 16	A0	C29		11	EI:M ⁺ = 628/30/32 (Cl ₂)	0,65	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 1606/1637 /1668/ 1728
594	N66	CH ₂	AS 16	A0	C73		48	EI:M ⁺ = 628/30/32 (Cl ₂)	0,50	EE/MeOH 9/1	(KBr):C=O 1637/1668 /1736
595	N66	CH ₂	AS 16	A0	C74		10	EI:M ⁺ = 597/99/601	0,30	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	
597	N66	CH ₂	AS 31	A0	C53		25	EI:M ⁺ =639	0,30	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr):C=O 1635/1668
598	N66	CH ₂	AS 31	A0	C20		31	EI:M ⁺ =638	0,10	CH ₂ Cl ₂ MeOH/ NH ₄ OH 90/10/0,3	(KBr):C=O 1635/1668
600	N73	CH ₂	AS 31	A0	C20		10	ESI:(M+H) ⁺ = 551	0,15	CH ₂ Cl/ MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr):C=O 1628
602	N66	CH ₂	AS 17	A0	C53		56	EI:M ⁺ = 772/4/6 (Br ₂)	0,25	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1637/1668
603	N66	CH ₂	AS 16	A0	C33		93	EI:M ⁺ = 600/02/04 (Br ₂)	0,75	EE/MeOH/ AcOH 90/10/1	(KBr):C=O 1635/1716
604	N66	CH ₂	AS 17	A0	C20		47	EI:M ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)	0,20	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1635/1668

Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
605	N66	CH ₂	AS 34	A0	C53		70	EI:M ⁺ =672	0,25	EE/MeOH/ NH ₄ OH 60/40/0,5	(KBr):C=O 1633/1666
606	N66	CH ₂	AS 34	A0	C20		45	EI:M ⁺ =671	0,15	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1635/1668
607	N66	N-H	AS 21	A0	C40		27	EI:(M+H) ⁺ = 670	0,65	FM1	(KBr):C=O 1608/1628 /16664
608	N66	N-H	AS 21	A0	C11		34	ESI:(M+H) ⁺ =656	0,50	FM1	(KBr):C=O 1606/1628 /1664
609	N66	N-H	AS 21	A0	C8		30	ESI:(M+H) ⁺ =641	0,80	FM1	(KBr):C=O 1626/1664
610	N66	N-H	AS 21	A0	C1		55	ESI:(M+H) ⁺ =636	0,80	FM1	(KBr):C=O 1635/1662
611	N66	N-H	AS 21	A0	C4		80	ESI:(M+H) ⁺ =635	0,70	FM1	(KBr):C=O 1606/1628 /1664
612	N66	CH ₂	AS4	A0	C8		43	EI:M ⁺ = 742/4/6 (Br ₂)	0,85	FM1	(KBr):C=O 1668/1631 /1606
613	N66	N-H	AS 22	A0	C20		62	ESI:(M+H) ⁺ =621/23 (Cl)	0,73	FM1	(KBr):C=O 1626/1664
614	N66	N-H	AS 22	A0	C37		55	ESI:(M+H) ⁺ =621/23 (Cl)	0,15	FM1	(KBr):C=O 1626/1664
615	N66	N-H	AS 22	A0	C56		77	ESI:(M+H) ⁺ =593	0,76	FM1	(KBr):C=O 1628/1664
616	N66	CH ₂	AS 36	A0	C8		32	ESI:(M+H) ⁺ =585	0,76	FM1	(KBr):C=O 1637/1668
617	N66	CH ₂	AS 21	A0	C37		15	EI:M ⁺ =653	0,15	MeOH	(KBr):C=O 1639/1670
618	N66	CH ₂	AS 21	A0	C38		24	EI:M ⁺ =680	0,10	MeOH	(KBr):C=O 1639/1670



Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
628	N66	CH ₂	AS 21	A0	C8		31	El:M ⁺ =585	0,25	MeOH	(KBr):C=O 1639/1670
629	N66	CH ₂	AS 21	A0	C11		43	El:M ⁺ =654	0,10	MeOH	(KBr):C=O 1641/1668
630	N66	CH ₂	AS 21	A0	C1		74	El:M ⁺ =634	0,10	MeOH	(KBr):C=O 1641/1668
631	N66	CH ₂	AS 21	A0	C28		63	El:M ⁺ =614	0,30	MeOH	(KBr):C=O 1666
634	N66	CH ₂	AS 38	A0	C8		35	ESI:(M+H) ⁺ =622	0,25	MeOH	(KBr):C=O 1635/1668
635	N66	CH ₂	AS 48	A0	C8		40	El:M ⁺ =639	0,68	FM1	(KBr):C=O 1643/1670
636	N66	N-H	AS 49	A0	C20		25	ESI:(M+H) ⁺ =632	0,40	EE/MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,5	(KBr):C=O 1664
637	N66	CH ₂	AS 24	A0	C20		11	ESI:(M+H) ⁺ =757/59/61 (Br ₂)	0,60	FM1	(KBr):C=O 1635/1668
636	N66	CH ₂	AS 48	A0	C20		11	ESI:(M+H) ⁺ =654	0,66	FM1	(KBr):C=O 1641/1668
639	N66	CH ₂	AS 18	A0	C20		4	El:M ⁺ =721	0,10	MeOH	(KBr):C=O 1637/1670
640	N66	CH ₂	AS 39	A0	C20		38	El:M ⁺ =645	0,80	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ MH ₄ OH 8/2/0,3	(KBr):C=O 1635/1670
641	N66	CH ₂	AS 38	A0	C20		49	El:M ⁺ =635	0,80	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 8/2/0,3	(KBr):C=O 1635/1668
642	N66	CH ₂	AS 39	A0	C8		45	El:M ⁺ =631	0,10	EE/MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,3	(KBr):C=O 1635/1670
	N66	CH ₂	AS 21	A0	C69		70	El:M ⁺ =739			(KBr):C=O 1684



Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
644	N109	CH ₂	AS 21	A0	C20		46	ESI:(M+H) ⁺ =659	0,10	MeOH	(KBr):C=O 1643
645	N66	CH ₂	AS 19	A0	C20		21	El:M ⁺ =763 (Br)	0,53	FM1	(KBr):C=O 1669/1634
646	N66	CH ₂	AS 19	A0	C8		45	ESI:(M+H) ⁺ =649/651 (Br)	0,60	FM1	(KBr):C=O 1637/1668
653	N113	CH ₂	AS 21	A0	C20		55	El:M ⁺ =666	0,60	FM1	(KBr):C=O 1630/1701
654	N134	CH ₂	AS 21	A0	C20		22	El:M ⁺ =690	0,60	FM1	(KBr):C=O 1714
655	N66	CH ₂	AS 46	A0	C20		43	El:M ⁺ =636	0,50	FM1	(KBr):C=O 1630/1664
656	N66	CH ₂	AS 46	A0	C8		71	El:M ⁺ =622	0,60	FM1	(KBr):C=O 1635
657	N66	CH ₂	AS 47	A0	C20		63	El:M ⁺ =639	0,50	FM1	(KBr):C=O 1635/1668 1716
658	N66	CH ₂	AS 50	A0	C20		70	ESI:(M+H) ⁺ =741/3/5 (Br ₂)	0,20	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1635/1668
659	N66	CH ₂	AS 50	A0	C53		60	ESI:(M+H) ⁺ =743/5/7 (Br ₂)	0,20	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1635/1668
660	N66	CH ₂	AS 46	A0	C53		41	El:M ⁺ =637	0,65	FM1	(KBr):C=O 1630
661	N66	CH ₂	AS7	A0	C8		75	El:M ⁺ =615	0,70	FM1	(KBr):C=O 1626/1660
662	N66	CH ₂	AS7	A0	C53		41	El:M ⁺ =630	0,55	FM1	(KBr):C=O 1628/1662
663	N66	CH ₂	AS7	A0	C20		78	El:M ⁺ =629	0,60	FM1	(KBr):C=O 1628/1662
664	N66	CH ₂	AS 52	A0	C8		66	El:M ⁺ =629	0,75	FM1	(KBr):C=O 1635

Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtěž %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR[cm ⁻¹]
665	N66	CH ₂	AS 52	A0	C53		37	El:M ⁺ =644	0,70	FM1	(KBr):C=O 1633/1664
666	N66	CH ₂	AS 52	A0	C20		61	El:M ⁺ =643	0,80	FM1	(KBr):C=O 1635/1664
667	N66	CH ₂	AS2	A0	C53		47	El:M ⁺ =636	0,60	FM1	(KBr):C=O 1630/1664
	N66	CH ₂	AS2	A0	C69		78		0,75	FM1	
669	N66	CH ₂	AS 32	A0	C71		44	El:M ⁺ = 834/6/8 (Br ₂)	0,20	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1641/1670
670	N66	CH ₂	AS 51	A0	C20	P ³	47	El:M ⁺ =641	0,15	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1635/1664
671	N66	CH ₂	AS 51	A0	C53		45	El:M ⁺ =642	0,15	EE/MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0,5	(KBr):C=O 1637/1670
672	N66	CH ₂	AS 16	A0	C77		55	El:M ⁺ = 689/91/93 (Cl ₂)	0,66	FM1	(KBr):C=O 1635

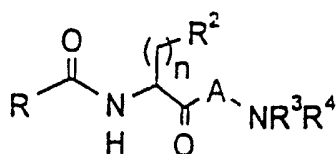
P¹ Jako rozpouštědlo byla použita směs THF/DMF 1/1; jako báze NEt₃

P² Jako rozpouštědlo byla použita směs THF/DMF 9/1 (v/v)

P³ Předstupně - zvláštní případy

Příklad 2

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-[4-amino-N-[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin-bis-(trifluoracetát) (Nr. 61)

Směs 0,56 g (1,0 mmol) 4-amino-N²-[[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalaninu, 0,41 g (1,05 mmol) 1-[N⁶-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu, 0,35 g (1,10 mmol) TBTU, 0,14 g (1,0 mmol) HOBt, 0,2 ml (1,10 mmol) DIEA a 100 ml dimethylformamidu byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla zakoncentrována ve vakuu a rozdělena mezi methylenchlorid a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze potom byla jednou vytřepána nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, sušena a zakoncentrována ve vakuu. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/ methanol - 8/2 (v/v)), převeden do 30 ml methylenchloridu a míchán s 3 ml kyseliny trifluoroctové 3 hod při pokojové teplotě. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, zbytek rozetřen s etherem a avysrážená amorfnní pevná látka (0,43 g, 37 % teorie) odsáta.

IR (KBr): 1643, 1678 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,6 (FM1)

ES1-MS: (M+H)⁺ = 832/834/836/838 (Br₂,Cl)

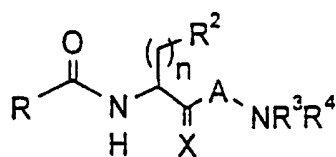
Analogicky byly vyrobeny (vždy n = 1):

Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
48	N6	AS1	A1	C3	79	ESI:N+H= 946/48/50 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1652,9; 1674,1
213	N15	AS6	A1	C8	14,7	ESI:N+H= 781/3 (Br ₂)	0,45	FM2	(KBr):C=O 1691,5; 1629,8
49	N8	AS4	A1	C1	57,14	ESI:N+H= 757/59/61 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1643,3; 1676,0

Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
58	N15	AS4	A1	C4	21	ESI:N+H= 852/4/6 (Br ₂)	0,57	FM1	(KBr):C=O 1635,5; 1695,3
59	N15	AS4	A1	C1	45,6	ESI:N+H= 853/5/7 (Br ₂)	0,44	FM1	(KBr):C=O 1635,5; 1695,3
60	23	AS4	A1	C4	19,2	ESI:N+H= 831/3/5/7 (Br ₂)	0,65	FM1	(KBr):C=O 1633,6
61	N23	AS4	A1	C1	36,6	ESI:N+H= 832/4/6/8 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1643,3; 1678,0

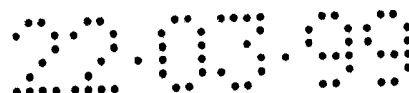
Příklad 3

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[[(2-methoxyfenyl)methyl]amino]karbonyl]-D,L-tyrosyl]-N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Tetrahydrofuranový roztok (50 ml), 1,0 g (1,34 mmol) 1-[N²-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-(fenylmethoxykarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu byl v průběhu 40 min přikapáván k suspenzi 0,33 g (2,01 mmol) CDT chlazené na -10 °C a míchané v 50 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla potom 2 hod míchána při pokojové teplotě a smísena s 0,22 ml (1,675 mmol) 2-methoxybenzenmethanaminu. Potom byla směs 2 hod vařena pod zpětným chladičem a přes noc míchána při pokojové teplotě. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, zbytek rozetřen s etherem a vysrážená pevná látka (1,1 g; 90 % teorie) odsáta a sušena.



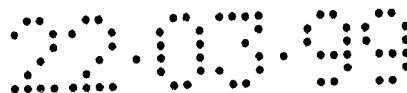
IR (KBr): 1641, 1717 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 908/910/912$ (Br_2)

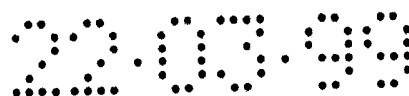
$(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 466,7$ (Br_2)

Analogickým způsobem byly vyrobeny:

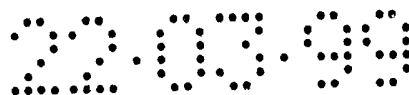
Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
195	N15	AS1	1	O	A3	C8		21	ESI:(M+H) ⁺ =959/61/63 (Br ₂)	0,8	FM7	(KBr): C=O 1699,2; 1635,5	
196	N51	AS1	1	O	A3	C8		26,1	ESI:(M+H) ⁺ =929/31/33 (Br ₂)	0,85	FM7	(KBr): C=O 1710;CN 2219,8	
201	N101	AS4	1	O	A0	C8	DIEA	34	ESI:(M+H) ⁺ =746/8/50 (Br ₂)	0,58	FM1	(KBr): C=O 1693,4; 1618,2	
215	N15	AS1	1	O	A0	C34	NEt ₃ jako báze	92	ESI:(M+H) ⁺ =778/80/82 (Br ₂)	0,36	FM1	(KBr): C=O 1695,3	
216	N15	AS1	1	O	A0	C35	NEt ₃ jako báze	69	ESI:(M+H) ⁺ =779/81/82 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr): C=O 1701,1	
221	N15	AS4	1	O	A7	C1	NEt ₃ jako báze	39	ESI:(M+H) ⁺ =881/3/5 (Br ₂)	0,38	FM1	(KBr): C=O 1697,3; 1637,5	
288	N85	AS1	1	O	A0	C8	P ¹	30	ESI:(M+H) ⁺ =749/51/53 (Br ₂)	0,3	MeOH	(KBr): C=O 1683,8; 1624,0 OH 3429,2	
293	N66	AS1	1	O	A9	C1	DIEA	11	ESI:(M+H) ⁺ =910/2/4 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr): C=O 1645,2	



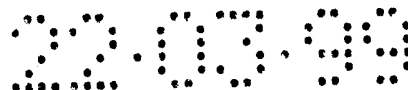
Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
295	N66	AS1	1	O	A7	C1	NET ₃ jako báze	70	ESI:(M+H) ⁺ =896/8/900 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr): C=O 1716,5; 1647,1	
303	N86	AS4	1	O	A0	C8	DIEA	20	ESI:(M+H) ⁺ =747/9/51 (Br ₂)	0,7	FM2	(KBr): C=O 1618,2	
304	N87	AS4	1	O	A0	C8	P ¹	30	ESI:(M+H) ⁺ =802/4/6 (Br ₂)	0,75	FM1	(KBr): C=O 1720,4; 1668,3 1620,1 NH,NH ₂ 3431,2; 3379,1	
305	N88	AS4	1	O	A0	C8	DIEA	45	ESI:(M+H) ⁺ =782/4/6 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr): C=O 1616; SO ₂ 1323,1; 1151,4	
308	N90	AS4	1	O	A0	C8	DIEA	27	ESI:(M+H) ⁺ =750/2/4 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr): C=O 1637,5	
80	N15	AS1	1	O	A3	C1		62	ESI:(M+H) ⁺ =954/6/8 (Br ₂)	0,8	FM2	(KBr): C=O 1697,3; 1639,4	
	N8	AS1	1	O	A3	C1		66	ESI:(M+H) ⁺ =858/60/62 (Br ₂)	0,22	EE/ metha- nol=6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1641,3	
	N9	AS1	1	O	A3	C1		59	ESI:(M+H) ⁺ =888/90/92 (Br ₂)	0,22	EE/ metha- nol=6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1652,9	



Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
	N2	AS1	1	O	A4	C1		40	ESI:(M+H) ⁺ =922/4/6 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 944/6/8 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr): C=O 1641,3; 1710,8; OH,NH 3396,4	
	N4	AS1	1	O	A4	C1		73	ESI:(M+H) ⁺ =952/4/6 (Br ₂)	0,13	FM1	(KBr): C=O 1641,3; 1714,6	
62	N15	AS1	1	O	A3	C5	P ²	65	ESI:(M+H) ⁺ =1003/5/7 (Br ₂); (N+Na) ⁺ = 1025/7/9 (Br ₂)	0,27	FM1	(KBr): C=O 1685,7; 1635,5; OH,NH; 3419,6	
	N15	AS1	1	O	A3	C6	P ²	86	ESI:(M+H) ⁺ =983/5/7 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr): C=O 1695,3; 1633,6	
73	N15	AS5	1	O	A3	C8	P ³	64	ESI:(M+H) ⁺ =938/40/42 (Br ₂)	0,75	FM1	(KBr): C=O 1699,2; 1641,3	
78	N45	AS5	1	O	A3	C1	P ³	44	ESI:(M+H) ⁺ =952/4/6 (Br ₂)	0,73	FM1	(KBr): C=O 1712,7 1637,5; -NH- 3300,0	
110	N15	AS4	1	O	A0	C5	P ²	82	ESI:(M+H) ⁺ =725/7/9 (Br ₂)	0,79	FM1	(KBr): C=O 1620,1; 1514,0	
111	N15	AS4	1	O	A0	C15	P ²	58	ESI:(M+H) ⁺ =726/28/30 (Br ₂)	0,77	FM1	(KBr): C=O 1697,3; 1620,1	



Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
114	N45	AS4	1	O	A0	C5	P ²	75	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,78	FM1	(KBr): C=O 1710,8; 1620,1	
112	N15	AS1	1	O	A0	C5	P ²	45	ESI:(M+H) ⁺ =726/28/30 (Br ₂)	0,33	FM1	(KBr): C=O 1695,3; 1624,0	
115	N45	AS1	1	O	A0	C5	P ²	28	ESI:(M+H) ⁺ =740/2/4 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr): C=O 1710,8; 1622	
113	N15	AS4	1	O	A0	C16	P ²	56	ESI:(M+H) ⁺ =726/8/30 (Br ₂)	0,68	FM1	(KBr): C=O 1699,2; 1618,2	173 - 176
119	N45	AS4	1	O	A0	C16	P ²	81	ESI:(M+H) ⁺ =762/4/6 (Br ₂)	0,69	FM1	(KBr): C=O 1710,8; 1618,2	148 - 152
120	N15	AS1	1	O	A0	C15	P ²	27	ESI:(M+H) ⁺ =749/1/53 (Br ₂)	0,31	FM1	(KBr): C=O 1695,3	173 - 175
128	N15	AS4	1	O	A0	C3	P ²	61	ESI:(M+H) ⁺ =764/6/8 (Br ₂)	0,72	FM1	(KBr): C=O 1699,2; 1618,2	174 - 177
130	N15	AS4	1	O	A0	C6	P ²	60	ESI:(M+H) ⁺ =754/6/8 (Br ₂)	0,7	FM1	(KBr): C=O 1703; 1620,1	150 - 154
129	N15	AS1	1	O	A0	C16	P ²	18	ESI:(M+H) ⁺ =725/7/9 (Br ₂)	0,27	FM1	(KBr): C=O 1693,4; 1627,8	173 - 176

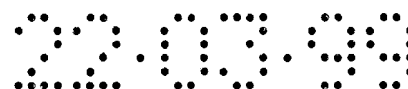


Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
131	N45	AS4	1	O	A0	C6	P ²	69	ESI:(M+H) ⁺ =768/70/72 (Br ₂)	0,73	FM1	(KBr): C=O 1712,7; 1620,1	159 - 162
132	N45	AS4	1	O	A0	C3	P ²	27	ESI:(M+H) ⁺ =778/80/2 (Br ₂)	0,72	FM1	(KBr): C=O 1712,7; 1618,2	142 - 146
133	N15	AS1	1	O	A0	C6	P ²	24	ESI:(M+H) ⁺ =755/7/9 (Br ₂)	0,33	FM1	(KBr): C=O 1697,3; 1624,0	161 - 164
134	N15	AS4	1	O	A0	C18	P ²	69	ESI:(M+H) ⁺ =756/8/60 (Br ₂)	0,59	FM1	(KBr): C=O 1699,2; 1618,2	171 - 174
135	N15	AS1	1	O	A0	C18	P ²	17	ESI:(M+H) ⁺ =757/9/61 (Br ₂)	0,25	FM1	(KBr): C=O 1691,5; 1625,9	73 - 76
	N29	AS4	1	O	A3	C18		17	ESI:(M+H) ⁺ =903/5/7 (Br ₂)	0,62	FM7	(KBr): C=O 1641,3	
	N36	AS1	1	O	A3	C1		33	ESI:(M+H) ⁺ =915/7/9 (Br ₂)	0,49	FM7	(KBr): C=O 1641,3	
44	N34	AS1	1	O	A3	C1		35	ESI:(M+H) ⁺ =936/38/40/ 42 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr): C=O 1641,3	
378	N15	AS1	0	O	A3	C1		30	ESI:(M+H) ⁺ =940/2/4 (Br ₂)	0,13	FM1	(KBr): C=O 1701,1; 1641,3	
	N48	AS1	1	O	A3	C1		52		0,58	FM7	(KBr): C=O 1641,3	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
	N77	AS1	1	O	A3	C4		32	ESI:(M+H) ⁺ =955/7/9 (Br ₂)			(KBr): C=O 1645; 1713	
294	N66	AS4	1	O	A7	C1	NEt ₃ jako báze	31	ESI:(M+H) ⁺ =895/7/9 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr): C=O 1772,5; 1716,5	
323	N104	AS1	1	O	A0	C4	DIEA	18	ESI:(M+H) ⁺ =799/80/ 830 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr): C=O 1624	
324	N105	AS1	1	O	A0	C4	DIEA	24	ESI:(M+H) ⁺ =773/5/7/9 (Br ₂ /Cl)	0,38	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1667	
325	N106	AS1	1	O	A0	C4	DIEA	56	ESI:(M+H) ⁺ =725/7/9 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr): C=O 1626/ 1662,5	
326	N71	AS4	1	O	A0	C1	DIEA	20	ESI:(M+H) ⁺ =752/4/6 (Br ₂)	0,16	FM1	(KBr): C=O 1624; 1680	
327	N71	AS4	1	O	A0	C4	DIEA	24	ESI:(M+H) ⁺ =750/2/4 (Br ₂)	0,48	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1682	
328	N107	AS4	1	O	A0	C4	DIEA	17	ESI:(M+H) ⁺ =769/71/73 (Br ₂)	0,38	FM1	(KBr): C=O 1651	
329	N108	AS4	1	O	A0	C4	DIEA	16	ESI:(M+H) ⁺ =781/83/85 (Br ₂)	0,31	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1674	



Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
330	N108	AS4	1	O	A0	C4	DIEA / DMF	15	ESI:(M+H) ⁺ =781/83/85 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1678	
331	N108	AS4	1	O	A0	C20	DIEA / DMF	15	ESI:(M+H) ⁺ =800/802/ 804 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr): C=O 1616/ 1680	
332	N109	AS1	1	O	A0	C4	DIEA / DMF	39	ESI:(M+H) ⁺ =745/7/9 (Br ₂)	0,32	FM1	(KBr): C=O 1665	
333	N110	AS1	1	O	A0	C4	DIEA / DMF	52	ESI:(M+H) ⁺ =745/7/9 (Br ₂)	0,34	FM1	(KBr): C=O 1636	
334	N111	AS 14	1	O	A0	C1	DIEA / DMF	18	ESI:(M+H) ⁺ =649	0,5	FM1	(KBr): C=O 1626/ 1688	
335	N109	AS4	1	O	A0	C4	DIEA / DMF	46	ESI:(M+H) ⁺ =744/6/8 (Br ₂)	0,47	FM1	(KBr): C=O 1618	
336	N110	AS1	1	O	A0	C8	DIEA / DMF	25	ESI:(M+H) ⁺ =751/3/5 (Br ₂)	0,22	FM1	(KBr): C=O 1645	
337	N109	AS1	1	O	A0	C8	DIEA / DMF	32	ESI:(M+H) ⁺ =751/3/5 (Br ₂)	0,21	FM1	(KBr): C=O 1645	
338	N109	AS4	1	H 2	A0	C8	DIEA / DMF	38	ESI:(M+H) ⁺ =736/8/40 (Br ₂)	0,44	FM1	(KBr): C=O 1653	
339	N110	AS4	1	H 2	A0	C8	DIEA / DMF	39	ESI:(M+H) ⁺ =736/8/40 (Br ₂)	0,44	FM1	(KBr): C=O 1653	
340	N66	AS1	1	O	A0	C20	DMF	33	ESI:(M+H) ⁺ =759/61/63 (Br ₂)	0,12	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1657	



Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
341	N71	AS1	1	O	A0	C20	DIEA / DMF	31	ESI:(M+H) ⁺ =771/3/5 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1680	
342	N112	AS4	1	O	A0	C20	DIEA / DMF	27	ESI:(M+H) ⁺ =776/8/80 (Br ₂)	0,47	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1682	
343	N112	AS1	1	O	A0	C20	DIEA / DMF	26	ESI:(M+H) ⁺ =777/9/81 (Br ₂)	0,11	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1678	
344	N71	AS1	1	O	A0	C37	DIEA / DMF	52	ESI:(M+H) ⁺ =771/3/5 (Br ₂)	0,65	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1680	
345	N66	AS1	1	O	A0	C37	DIEA / DMF	50	ESI:(M+H) ⁺ =759/61/63 (Br ₂)	0,7	FM1	(KBr): C=O 1626/ 1659	
346	N71	AS4	1	O	A0	C37	DIEA / DMF	37	ESI:(M+H) ⁺ =770/72/ 74 (Br ₂)	0,75	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1682	
347	N6	AS4	1	O	A0	C37	DIEA / DMF	45	ESI:(M+H) ⁺ =758/60/62 (Br ₂)	0,8	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1663	
348	N113	AS4	1	O	A0	C20	DIEA / DMF	24	ESI:(M+H) ⁺ =771/3/5 (Br ₂)	0,8	FM1	(KBr): C=O 1616/ 1701	
349	N113	AS4	1	O	A0	C8	DIEA / DMF	41	ESI:(M+H) ⁺ =757/59/61 (Br ₂)	0,8	FM1	(KBr): C=O 1616/ 1699	



Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
350	N111	AS4	1	O	A0	C20		33	ESI:(M+H) ⁺ =838/40/42 (Br ₂)	0,63	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1688	
351	N111	AS4	1	O	A0	C8		39	ESI:(M+H) ⁺ =824/6/8 (Br ₂)	0,64	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1688	
352	N111	AS1	1	O	A0	C8		36	ESI:(M+H) ⁺ =825/7/9 (Br ₂)	0,37	FM1	(KBr): C=O 1644/ 1688	
353	N112	AS1	1	O	A0	C8		24	ESI:(M+H) ⁺ =763/5/7 (Br ₂)	0,28	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1684	
355	N113	AS4	1	O	A0	C11	DIEA / DMF	6	ESI:(M+H) ⁺ =772/4/6 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1697	
356	N66	AS4	1	O	A0	C38	DIEA / DMF	31	ESI:(M+H) ⁺ =785/7/9 (Br ₂)	0,23	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1664	
357	N112	AS4	1	O	A0	C11	DIEA / DMF	5	ESI:(M+H) ⁺ =777/79/81 (Br ₂)	0,37	FM1		
358	N111	AS1	1	O	A0	C11	DIEA / DMF	13	ESI:(M+H) ⁺ =840/42/44 (Br ₂)	0,09	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1686	
359	N111	AS4	1	O	A0	C11	DIEA / DMF	24		0,39	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1686	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
360	N109	AS4	1	O	A0	C8	DIEA / DMF	25	ESI:(M+H) ⁺ =750/52/54 (Br ₂)	0,7	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1657	
361	N110	AS4	1	O	A0	C11	DIEA / DMF	35	ESI:(M+H) ⁺ =750/52/54 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1649	
362	N110	AS4	1	O	A0	C8	DIEA / DMF	24	ESI:(M+H) ⁺ =750/52/54 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr): C=O 1649	
363	N111	AS4	1	O	A0	C37	DIEA / DMF	25		0,53	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1688	
364	N111	AS1	1	O	A0	C37	DIEA / DMF	24	ESI:(M+H) ⁺ =839/41/43 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1686	
366	N66	AS4	1	O	A0	C39		67	ESI:(M+H) ⁺ =772/4/6 (Br ₂)	0,53	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1665	
367	N71	AS1	1	O	A0	C39		12	ESI:(M+H) ⁺ =784/6/8 (Br ₂)	0,52	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1684	
368	N11	AS4	1	O	A0	C39	DIEA / DMF	37	ESI:(M+H) ⁺ =852/4/6 (Br ₂)	0,8	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1686	
369	N114	AS4	1	O	A0	C8		15	ESI:(M+H) ⁺ =824/6/8 (Br ₂)	0,58	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1686	

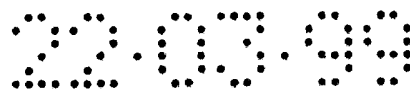
Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
370	N66	AS4	1	O	A0	C40	DIEA / DMF	35	ESI:(M+H) ⁺ =773/5/7 (Br ₂)	0,44	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1660	
371	N111	AS4	1	O	A0	C40	DIEA / DMF	58	ESI:(M+H) ⁺ =853/5/7 (Br ₂)	0,44	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1687	
373	N115	AS4	1	O	A0	C8	DIEA / DMF	43	ESI:(M+H) ⁺ =882/4/6/8 (Br ₂)	0,7	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1670	
374	N16	AS4	1	O	A0	C20		27	ESI:(M+H) ⁺ =784/6/8 (Br ₂)	0,53	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1680	
375	N117	AS4	1	O	A0	C20		23	ESI:(M+H) ⁺ =815/7/9 (Br ₂)	0,52	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1687	
376	N18	AS4	1	O	A0	C20		30		0,56	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1684	
377	N119	AS4	1	O	A0	C20		74	ESI:(M+H) ⁺ =848/50/52/ 54 (Br ₂)	0,61	FM1	(KBr): C=O 1616/ 1685	
418	N111	AS4	1	O	A0	C38	DIEA / DMF	23	ESI:(M+H) ⁺ =865/7/9 (Br ₂)	0,27	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1687	
490	N113	AS1	1	O	A0	C20	DIEA / DMF	37	ESI:(M+H) ⁺ =772/4/6 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1699	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
491	N113	AS1	1	O	A0	C8	DIEA / DMF	94	ESI:(M+H) ⁺ =758/60/62 (Br ₂)	0,37	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1691	
492	N113	AS1	1	O	A0	C11	DIEA / DMF	42	ESI:(M+H) ⁺ =773/5/7 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr): C=O 1678	
495	N133	AS4	1	O	A0	C20		45	ESI:(M+H) ⁺ =846/48/50 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1682	
379	N71	AS1	1	O	A0	C3		39	ESI:(M+H) ⁺ =769/71/73 (Br ₂)	0,41	FM4	(KBr): C=O 1680	
380	N71	AS4	1	O	A0	C3		40	ESI:(M+H) ⁺ =768/70/72 (Br ₂)	0,47	FM4	(KBr): C=O 1618/ 1682	
381	N71	AS1	1	O	A0	C42		11	ESI:(M+H) ⁺ =752/54/56 (Br ₂)	0,53	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1682	
381	N66	AS1	1	O	A0	C42		18	ESI:(M+H) ⁺ =740/42/44 (Br ₂)	0,16	FM4	(KBr): C=O 1630/ 1653	
383	N66	AS4	1	O	A0	C42		47	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,25	FM4	(KBr): C=O 1626/ 1659	
384	N93	AS1	1	O	A0	C1		11	ESI:(M+H) ⁺ =790/92/94 (Br ₂)	0,2	FM7	(KBr): C=O 1636/ 1705	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
385	N71	AS4	1	O	A0	C42		37	ESI:(M+H) ⁺ =751/53/55 (Br ₂)	0,3	FM4	(KBr): C=O 1620/ 1680	
386	N71	AS4	1	O	A0	C18		26	ESI:(M+H) ⁺ =782/4/6 (Br ₂)	0,27	FM4	(KBr): C=O 1620/ 1682	
387	N66	AS4	1	O	A0	C5		62	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,38	FM4	(KBr): C=O 1626/ 1663	
388	N71	AS4	1	O	A0	C5		55	ESI:(M+H) ⁺ =751/3/5 (Br ₂)	0,39	FM4	(KBr): C=O 1618/ 1684	
389	N66	AS1	1	O	A0	C43		59	ESI:(M+H) ⁺ =796/98/ 800 (Br ₂)	0,32	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1653	
390	N135	AS4	1	O	A0	C18		5	ESI:(M+H) ⁺ =853/5/7 (Br ₂)	0,71	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1653	
391	N135	AS1	1	O	A0	C18		6	ESI:(M+H) ⁺ =854/6/8 (Br ₂)	0,54	FM1	(KBr): C=O 1659	
392	N120	AS1	1	O	A0	C4		12	ESI:(M+H) ⁺ =763/5/7 (Br ₂)	0,41	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1618/ 1639	
393	N66	AS1	1	O	A0	C44		28	ESI:(M+H) ⁺ =763/5/7 (Br ₂)	0,5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1659	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
394	N66	AS4	1	O	A0	C21		37	ESI:(M+H) ⁺ =740/42/44 (Br ₂)	0,35	EE/ MeOH/ AcOH 75/25/ 0,5	(KBr): C=O 1659	
396	N71	AS1	1	O	A0	C21		49	ESI:(M+H) ⁺ =753/5/7 (Br ₂)	0,3	EE/ MeOH/ AcOH 75/25/ 0,5	(KBr): C=O 1622/ 1678	
397	N66	AS1	1	O	A0	C21		62	ESI:(M+H) ⁺ =741/3/5 (Br ₂)	0,35	EE/ MeOH/ AcOH 75/25/ 0,5	(KBr): C=O 1649	
398	N121	AS4	1	O	A0	C8		80	ESI:(M+H) ⁺ =743/5/7 (Br ₂)	0,55	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1618/ 1668	
399	N122	AS4	1	O	A0	C18		40	ESI:(M+H) ⁺ =800/2/4 (Br ₂)	0,62	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1682	
400	N136	AS4	1	O	A0	C8		11	ESI:(M+H) ⁺ =741/3/5 (Br ₂)	0,65	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1653	
401	N66	AS1	1	O	A0	C45		19	ESI:(M+H) ⁺ =746/51/53 (Br ₂)	0,65	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1659	
402	N136	AS4	1	O	A0	C1		10	ESI:(M+H) ⁺ =736/8/40 (Br ₂)	0,42	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1649	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
403	N121	AS4	1	O	A0	C1		25	ESI:(M+H) ⁺ =738/40/42 (Br ₂)	0,43	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1626/ 1676	
404	N66	AS4	1	O	A0	C46		58	ESI:(M+H) ⁺ =766/8/70 (Br ₂)	0,29	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1624/ 1663	
405	N66	AS1	1	O	A0	C47		40	ESI:(M+H) ⁺ =752/4/6 (Br ₂)	0,3	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1659	
406	N136	AS1	1	O	A0	C1		16	ESI:(M+H) ⁺ =737/39/41 (Br ₂)	0,34	FM7	(KBr): C=O 1645	
407	N121	AS1	1	O	A0	C1		15	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,36	FM7	(KBr): C=O 1638	
408	N71	AS4	1	O	A0	C48		47	ESI:(M+H) ⁺ =792/4/6 (Br ₂)	0,17	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1620/ 1680	
409	N66	AS4	1	O	A0	C48		31	ESI:(M+H) ⁺ =780/2/4 (Br ₂)	0,43	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1665/ 1736	
410	N66	AS1	1	O	A0	C49		51		0,24	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=O 1661	
411	N71	AS4	1	O	A0	C44		45	ESI:(M+H) ⁺ =796/98/ 800 (Br ₂)	0,35	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=O 1728	
412	N66	AS1	1	O	A0	C50		58	ESI:(M+H) ⁺ =756/58/60 (Br ₂)	0,47	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=O 1642/ 1661	



Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
413	N66	AS1	1	O	A0	C51		16	ESI:(M+H) ⁺ =788/90/92 (Br ₂)	0,47	EE/ MeOH/ NH ₄ OH/ 5/5/0,1	(KBr): C=O 1631	
414	N66	AS4	1	O	A0	C52		34	ESI:(M+H) ⁺ =747/49/51 (Br ₂)	0,54	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1662	
415	N71	AS4	1	O	A0	C52		35	ESI:(M+H) ⁺ =759/61/63 (Br ₂)	0,52	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1682	
416	N66	AS4	1	O	A0	C53		53	ESI:(M+H) ⁺ =759/61/63 (Br ₂)	0,45	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1620/ 1664	
417	N71	AS4	1	O	A0	C53		39	ESI:(M+H) ⁺ =771/3/5 (Br ₂)	0,45		(KBr): C=O 1620/ 1684	
496	N66	AS4	1	O	A0	C64		57		0,5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1635	
497	N66	AS1	1	O	A0	C53		60	ESI:(M+H) ⁺ =760/2/4 (Br ₂)	0,31	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 50/50/ 0,5	(KBr): C=O 1676	
498	N66	AS4	1	O	A0	C65		60	ESI:(M+H) ⁺ =760/2/4 (Br ₂)	0,39	FM1	(KBr): C=O 1676	
499	N71	AS4	1	O	A0	C65		53	ESI:(M+H) ⁺ =785/7/9 (Br ₂)	0,39	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1684	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
500	N66	AS4	1	O	A0	C51		71	ESI:(M+H) ⁺ =787/89/91 (Br ₂)	0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,1	(KBr): C=O 1628	
501	N71	AS1	1	O	A0	C53		71	ESI:(M+H) ⁺ =772/4/6 (Br ₂)	0,25	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 50/50/ 0,5	(KBr): C=O 1676	
502	N66	AS1	1	O	A0	C65		42	ESI:(M+H) ⁺ =774/6/8 (Br ₂)	0,15	FM1	(KBr): C=O 1626/ 1657	
503	N71	AS1	1	O	A0	C65		48	ESI:(M+H) ⁺ =786/88/90 (Br ₂)	0,12	FM1	(KBr): C=O 1620/ 1682	
504	N66	AS4	1	O	A0	C66		67	ESI:(M+H) ⁺ =787/89/91 (Br ₂)	0,65	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 50/50/ 0,5	(KBr): C=O 1624	
297	N71	AS4	1	H 2	A0	C8		9	ESI:(M+H) ⁺ =742/4/6 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr): C=O 1684	
298	N71	AS 13	1	H 2	A0	C8		6	ESI:(M+H) ⁺ =664/6 (Br ₂)	0,16	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1682	
299	N66	AS4	1	H 2	A0	C8		21	ESI:(M+H) ⁺ =730/2/4 (Br ₂)	0,25	FM1	(KBr): C=O 1666	
300	N66	AS 13	1	H 2	A0	C8		14	ESI:(M+H) ⁺ =652/4 (Br ₂)	0,19	FM1	(KBr): C=O 1666	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
301	N71	AS1	1	H 2	A0	C8		26	ESI:(M+H) ⁺ =743/5/7 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr): C=O 1682	
420	N87	AS1	1	O	A0	C4		45	ESI:(M+H) ⁺ =797/99/ 801 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1665/ 1719	
422	N87	AS1	1	O	A0	C8		35	ESI:(M+H) ⁺ =805/7/9 (Br ₂)	0,54	FM1	(KBr): C=O 1628/ 1668/ 1720	
431	N125	AS4	1	O	A0	C8		89	ESI:(M+H) ⁺ =772/4/6 (Br ₂)	0,75	FM1	(KBr): C=O 1717/ 1773	
432	N125	AS1	1	O	A0	C4		59	ESI:(M+H) ⁺ =767/69/ 71 (Br ₂)	0,65	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1711/ 1773	
433	N126	AS4	1	O	A0	C4		33	ESI:(M+H) ⁺ =780/2/4 (Br ₂)	0,65	FM1	(KBr): C=O 1709/ 1769	
434	N126	AS1	1	O	A0	C8		53	ESI:(M+H) ⁺ =787/89/91 (Br ₂)	0,53	FM1	(KBr): C=O 1626/ 1707	
440	N127	AS4	1	O	A0	C8		67	ESI:(M+H) ⁺ =780/2/4 (Br ₂)	0,67	FM1	(KBr): C=O 1618	
441	N127	AS4	1	O	A0	C20		89	ESI:(M+H) ⁺ =794/6/8 (Br ₂)	0,24	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 8/1,5/ 0,3	(KBr): C=O 1618	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
442	N127	AS4	1	O	A0	C4		83	ESI:(M+H) ⁺ =774/6/8 (Br ₂)	0,37	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 8/1,5/ 0,3	(KBr): C=O 1616/ 1732	
456	N66	AS 16	1	O	A0	C8		83	ESI:(M+H) ⁺ =641/3/5 (Br ₂)	0,32	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 8/1,5/ 0,1	(KBr): C=O 1624/ 1665	
466	N128	AS4	1	O	A0	C8		13	ESI:(M+H) ⁺ =832/4/6 (Br ₂)	0,63	FM1	/KBr): C=O 1684	
467	N129	AS4	1	O	A0	C8		16	ESI:(M+H) ⁺ =806/08/10 (Br ₂)	0,63	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1682	
468	N129	AS1	1	O	A0	C8		28	ESI:(M+H) ⁺ =807/09/11 (Br ₂)	0,29	FM1	(KBr): C=O 1630/ 1680	
470	N128	AS1	1	O	A0	C8		81	ESI:(M+H) ⁺ =835/7/9 (Br ₂)	0,63	FM1	(KBr): C=O 1684	
473	N130	AS1	1	O	A0	C8		40	ESI:(M+H) ⁺ =787/89/91 (Br ₂)	0,51	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1678	
474	N130	AS4	1	O	A0	C8		17	ESI:(M+H) ⁺ =786/88/90 (Br ₂)	0,71	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1684	
477	N66	AS 16	1	O	A0	C1		33	ESI:(M+H) ⁺ =636/38/40 (Br ₂)	0,53	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1661	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
481	N131	AS4	1	O	A0	C37		30	ESI:(M+H) ⁺ =838/40/44 (Br ₂ Cl ₂)	0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH 7/3 (v/v)	(KBr): C=O 1618/ 1685	
482	N131	AS4	1	O	A0	C20		24	ESI:(M+H) ⁺ =838/40/40 (Br ₂ Cl ₂)	0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH 7/3 (v/v)	(KBr): C=O 1618/ 1685	
483	N132	AS4	1	O	A0	C20		62	ESI:(M+H) ⁺ =804/6/8/10 (Br ₂ ,Cl)	0,55	FM1	(KBr): C=O 1684	
484	N132	AS4	1	O	A0	C37		85	ESI:(M+H) ⁺ =804/6/8/10 (Br ₂ ,Cl)	0,60	FM1	(KBr): C=O 1616/ 1686	
505	N134	AS4	1	O	A0	C8		81	ESI:(M+H) ⁺ =781/3/5 (Br ₂)	0,74	FM1	(KBr): C=O 1616/ 1714	
292	N66	AS1	1	H 2	A0	C8		6	ESI:(M+H) ⁺ =731/3/5 (Br ₂)	0,25	FM1	(KBr): C=O 1607/ 1664	
245	N72	AS4	1	H 2	A0	C8		19	ESI:(M+H) ⁺ =731/3/5 (Br ₂)	0,30	FM1	(KBr): C=O 1668	
220	N15	AS1	1	H 2	A0	C8		6	ESI:(M+H) ⁺ =717/19/21 (Br ₂)	0,30	FM1	(KBr): C=O 1697,3	
307	N87	AS4	1	O	A0	C4		57	ESI:(M+H) ⁺ =796/98/ 800 (Br ₂)	0,50	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1670/ 1718	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
178	N74	AS1	1	O	A0	C4		33	ESI:(M+H) ⁺ =679/81/83 (Br ₂)	0,60	EE/ MeOH/ AcOH 50/50/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1624	
395	N71	AS4	1	O	A0	C21		22	ESI:(M+H) ⁺ =752/4/6 (Br ₂)	0,25	EE/ MeOH/ AcOH 50/25/ 0,5		
509	N119	AS4	1	O	A0	C38	DMF	45	ESI:(M+H) ⁺ =875/7/81 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr): C=O 1687/ 1618	
510	N118	AS4	1	O	A0	C38	DMF	34	ESI:(M+H) ⁺ =827/29/31 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr): C=O 1682/ 1620	
519	N137	AS4	1	O	A0	C20	THF/ DMF	62	ESI:(M+H) ⁺ =786/88/90 (Br ₂)	0,1	fm1	(KBr): C=O 1618/ 1678	
520	N138	AS4	1	O	A0	C20	THF/ DMF	31	ESI:(M+H) ⁺ =906/08/10 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr): C=O 1693	
	N66	AS4	1	O	A0	C69	DMF	100					
533	N139	AS1	1	O	A0	C8		44	ESI:(M+H) ⁺ =746/48/50 (Br ₂)	0,1	FM5	(KBr): C=O 1628	
534	N139	AS4	1	O	A0	C20		60	ESI:(M+H) ⁺ =759/61/63 (Br ₂)	0,2	FM5	(KBr): C=O 1618/ 16672	
535	N139	AS1	1	O	A0	C53		34	ESI:(M+H) ⁺ =791/63/65 (Br ₂)	0,1	FM5	(KBr): C=O 1624/ 1670	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
536	N140	AS4	1	O	A0	C8		40	ESI:(M+H) ⁺ =745/7/9 (Br ₂)	0,37	FM1	(KBr): C=O 1616/ 1676	
537	N140	AS1	1	O	A0	C8		33,4	ESI:(M+H) ⁺ =746/48/50 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr): C=O 1614/ 1672	
551	N66	AS1	1	O	A0	C66		41	ESI:(M+H) ⁺ =788/90/92 (Br ₂)	0,3	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 50/50/ 0,5	(KBr): C=O 1628	
552	N66	AS4	1	O	A0	C78		83	ESI:(M+H) ⁺ =787/89/91 (Br ₂)	0,6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1620	
553	N66	AS1	1	O	A0	C78		30	ESI:(M+H) ⁺ =788/90/92 (Br ₂)	0,5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1626	
554	N71	AS4	1	O	A0	C78		67	ESI:(M+H) ⁺ =799/801/ 803 (Br ₂)	0,5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/ 1684	
555	N71	AS1	1	O	A0	C78		26	ESI:(M+H) ⁺ =800/02/04 (Br ₂)	0,5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1624/ 1684	
556	N66	AS4	1	O	A0	C70		71	ESI:(M+H) ⁺ =788/90/92 (Br ₂)	0,6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 50/50/ 0,5	(KBr): C=O 1653	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
557	N71	AS4	1	O	A0	C70		27	ESI:(M+H) ⁺ =800/02/04 (Br ₂)	0,8	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 50/50/ 0,5		
558	N66	AS1	1	O	A0	C64		61	ESI:(M+H) ⁺ =790/92/94 (Br ₂)	0,3	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1635	
559	N141	AS4	1	O	A0	C20		80	ESI:(M+H) ⁺ =626/28/30 (Br ₂)	0,3	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1618/ 1714	
560	N66	AS4	1	O	A0	C71		59	ESI:(M+H) ⁺ =837/39/41 (Br ₂)	0,3	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1628/62	
561	N71	AS4	1	O	A0	C71		56	ESI:(M+H) ⁺ =849/51/53 (Br ₂)	0,2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1618/ 1684	
562	N66	AS1	1	O	A0	C70		15	ESI:(M+H) ⁺ =789/91/93 (Br ₂)	0,6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 50/50/ 0,5	(KBr): C=O 1676	
563	N71	AS1	1	O	A0	C70		27	ESI:(M+H) ⁺ =801/3/5 (Br ₂)	0,6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 70/30/1	(KBr): C=O 1678	
565	N66	AS4	1	O	A0	C72		51	ESI:(M+H) ⁺ =787/89/91 (Br ₂)	0,2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/ 1658	
566	N71	AS4	1	O	A0	C72		65	ESI:(M+H) ⁺ =799/81/ 803 (Br ₂)	0,2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1620/ 1682	

567	N136	AS4	1	O	A0	C53		65	ESI:(M+H) ⁺ =756/58/60 (Br ₂)	0,5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1641	
568	N136	AS4	1	O	A0	C72		76	ESI:(M+H) ⁺ =784/6/8 (Br ₂)	0,2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1637	
569	N136	AS1	1	O	A0	C53		63	ESI:(M+H) ⁺ =757/59/61 (Br ₂)	0,4	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1643	
570	N66	AS 31	1	O	A0	C20		88	ESI:(M+H) ⁺ =640 (Br ₂)	0,6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/ 1664	
571	N66	AS 31	1	O	A0	C53		82	ESI:(M+H) ⁺ =641 (Br ₂)	0,8	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1664	
572	N71	AS 31	1	O	A0	C20		100	ESI:(M+H) ⁺ =652 (Br ₂)	0,4	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1620/ 1684	
573	N71	AS 31	1	O	A0	C53		48	ESI:(M+H) ⁺ =653 (Br ₂)	0,4	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/ 1684	
576	N66	AS 11	1	O	A0	C53		35	ESI:(M+H) ⁺ =727 (Br ₂)	0,65	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1664/ 1732	
577	N71	AS 11	1	O	A0	C53		73	ESI:(M+H) ⁺ =739 (Br ₂)	0,18	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 50/50/ 0,5	(KBr): C=O 1684/ 1734	
580	N66	AS 11	1	O	A0	C20		65	ESI:(M+H) ⁺ =706 (Br ₂)	0,5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1664/ 1732	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
581	N71	AS 11	1	O	A0	C20		38	ESI:(M+H) ⁺ =738 (Br ₂)	0,2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1684/ 1734	
582	N143	AS4	1	O	A0	C20		61	ESI:(M+H) ⁺ =758/60/62 (Br ₂)	0,5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1615	
583	N66	AS 31	1	O	A0	C72		50	ESI:(M+H) ⁺ =669 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr): C=O 1664	
584	N71	AS 31	1	O	A0	C72		68	ESI:(M+H) ⁺ =681 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1684	
585	N144	AS4	1	O	A0	C8		50	ESI:(M+H) ⁺ =927/29/31/ 33 (Br ₄)	0,43	FM5	(KBr): C=O 1616/ 1684	
586	N144	AS4	1	O	A0	C53		85	ESI:(M+H) ⁺ =942/4/6 (Br ₄)	0,67	FM1	(KBr): C=O 1680	
587	N66	AS 11	1	O	A0	C72		37	ESI:(M+H) ⁺ =755 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1658/ 1732	
588	N71	AS 11	1	O	A0	C72		81	ESI:(M+H) ⁺ =767 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr): C=O 1684/ 1732	
619	N71	AS 19	1	O	A0	C8		27,9		0,3	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,3	(KBr): C=O 1622/ 1684	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
620	N66	AS 35	1	O	A0	C8		36	ESI:(M+H) ⁺ =598 (Br ₂)	0,25	MeOH	(KBr): C=O 1628/ 1664	
621	N66	AS 36	1	O	A0	C8		32	ESI:(M+H) ⁺ =587 (Br ₂)	0,56	FM1	(KBr): C=O 1626/ 1666	
622	N71	AS 36	1	O	A0	C8		32	ESI:(M+H) ⁺ =599 (Br ₂)	0,44	FM1	(KBr): C=O 1622/ 1684	
623	N109	AS 36	1	O	A0	C8		37	ESI:(M+H) ⁺ =593 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr): C=O 1626/ 1649	
624	N118	AS 36	1	O	A0	C8		55	ESI:(M+H) ⁺ =629 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr): C=O 162/ 1684	
625	N111	AS 36	1	O	A0	C8		47	ESI:(M+H) ⁺ =667 (Br ₂)	0,61	FM1	(KBr): C=O 1624/ 1687	
626	N111	AS 19	1	O	A0	C8		20	ESI:(M+H) ⁺ =731/3 (Br ₂)	0,28	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,3	(KBr): C=O 1624/ 1687	
627	N109	AS 19	1	O	A0	C8		16	ESI:(M+H) ⁺ =657/9 (Br ₂)	0,28	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,3	(KBr): C=O 1653	
633	N118	AS 19	1	O	A0	C8		20	ESI:(M+H) ⁺ =693/5 (Br ₂)	0,18	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0,3	(KBr): C=O 1622/ 1684	

Nr	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
	N66	AS1	1	O	A0	C69		100		0,3	FM4	(KBr): C=O 1668	

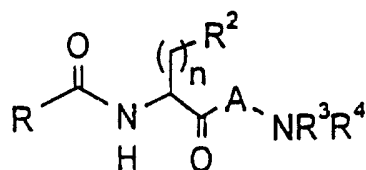
P¹ THF/DMF jako rozpouštědlo, NEt₃ jako báze

P² Čištění chromatografií na koloně: silikagel/FM4

P³ Čištění chromatografií na koloně: silikagel/FM4; diastereomery

Příklad 4

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[4-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (Nr. 91)

Směs 0,35 g (2,1 mmol) CDT, 1,0 g (1,4 mmol) 4-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)piperidinu, 0,5 ml (2,8 mmol) DIEA a 100 ml tetrahydrofuranu byla míchána 1 hod za chlazení ledem a potom 30 min při pokojové teplotě. Za stálého míchání bylo přidáno 0,46 g (1,75 mmol) 1-(4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl)-4-(4-pyridinyl)piperazinu a 0,32 ml (1,8 mmol) DIEA a směs byla vařena 3 hod pod zpětným chladičem. Reakční směs byla zředěna 100 ml ethylacetátu a organická fáze dvakrát promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Spojené vodné fáze byly potom jednou extrahovány směsí ethylacetát/tetrahydrofuran = 1/1 (v/v) a spojené organické fáze

jednou promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Po usušení organické fáze a odstranění rozpouštědla ve vakuu byl zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol = 9/1 (v/v)). Bylo získáno 120 mg (12 % teorie) bezbarvé pěny.

IR (KBr): 1626, 1686 cm^{-1} (C=O)

R_f : 0,62 (FM3)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 731/733/735$ (Br_2)

$(M+H+Na)^{++} = 377/378/379$ (Br_2)

Analogicky byly vyrobeny (vždy $n = 1$):

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm^{-1}]	°C
	N16	AS1	A3	C1	1	triethyl- amin jako báze	31	ESI:(M+H) ⁺ =974/6/8 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1641,3; 1695,3	
86	N53	AS4	A0	C1	1	P ¹	23	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1641,3; 1697,3	
87	N54	AS4	A0	C1	1	P ¹	81	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1620,1; 1697,3	
92	N57	AS4	A0	C1	1	P ¹	60	ESI:(M+H) ⁺ =712/4/6 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1597; 1635,5	
93	N47	AS4	A0	C1	1		23	ESI:(M+H) ⁺ =636/8/40 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1622; 1675	
94	N45	AS4	A0	C1	1		45	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1598,9; 1620,1	
95	N57	AS1	A0	C1	1	P ¹	13	ESI:(M+H) ⁺ =713/5/7 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1637,5	
96	N53	AS1	A0	C1	1	P ¹	15	ESI:(M+H) ⁺	0,2	FM1	(KBr):C=O	

								=740/2/4 (Br ₂)			1633,6 1687,6	
97	N54	AS1	A0	C1	1	P ¹	31	ESI:(M+H) ⁺ =740/2/4 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1635,5 1695,3	
107	N59	AS4	A0	C1	1		76	ESI:(M+H) ⁺ =694/6/8 (Br ₂)	0,7	FM1	(KBr):C=O 1597; 1635,5	
108	N45	AS1	A0	C1	1		37	ESI:(M+H) ⁺ =740/2/4 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1633,6; 1708,8	
109	N59	AS1	A0	C1	1		30	ESI:(M+H) ⁺ =695/7/9 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1647,4	
116	N60	AS4	A0	C1	1	P ¹	80	ESI:(M+H) ⁺ =753/5/7 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1623,7; 1676,1; 1712,7	
117	N60	AS1	A0	C1	1	P ¹	50	ESI:(M+H) ⁺ =754/6/8 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1617;1650 1670; 1712,7	
118	N47	AS1	A0	C1	1		29	ESI:(M+H) ⁺ =637/9/41 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr):C=O 1639,4	
121	N61	AS1	A0	C1	1		12,4	ESI:(M+H) ⁺ =729/9/41 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1635,5; 1705	
122	N61	AS4	A0	C1	1		42	ESI:(M+H) ⁺ =726/8/30 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1620,1; 1706,9	
125	N15	AS7	A0	C1	1	NEt ₃ jako báze	4,4	ESI:(M+H) ⁺ =598	0,6	FM1	(KBr):C=O 1708,8	
126	N15	AS7	A0	C1	1	NEt ₃ jako báze	57	ESI:(M+H) ⁺ =597	0,6	FM1	(KBr):C=O 1622; 1708,8	188,0

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
127	N15	AS7	A0	C8	1	NEt ₃ jako báze	16	ESI:(M+H) ⁺ =603	0,6	FM1	(KBr):C=O 1622; 1697,3	168 - 170
137	N94	AS4	A0	C4	1		42	ESI:(M+H) ⁺ =708/10/12 (Br ₂)	0,8	FM1	(KBr):C=O 1618	
138	N95	AS4	A0	C8	1	NEt ₃ jako báze	29	ESI:(M+H) ⁺ =743/5/7 (Br ₂)	0,8	FM1	(KBr):C=O 1713	
139	N61	AS1	A3	C1	1		41	ESI:(M+H) ⁺ =955/7/9 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1640; 1709	
140	N60	AS1	A3	C1	1		66	ESI:(M+H) ⁺ =982/4/6 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1645; 1712	
143	N66	AS1	A0	C4	1	P ¹	69	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1624; 1659	
144	N96	AS1	A0	C4	1		54	ESI:(M+H) ⁺ =725/7/9 (Br ₂)	0,54	FM1	(KBr):C=O 1633,6; 1708,8	
145	N61	AS1	A0	C4	1		48	ESI:(M+H) ⁺ =724/6/8 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1624; 1709	
146	N15	AS 14	A0	C1	1	P ¹	53	ESI:(M+H) ⁺ =555	0,15	FM1	(KBr):C=O 1636;1701	
147	N61	AS4	A0	C11	1		30	ESI:(M+H) ⁺ =746/48/50 (Br ₂)	0,7	FM1	(KBr):C=O 1620; 1713	
148	N66	AS1	A0	C8	1	P ²	58	ESI:(M+H) ⁺ =745/7/9 (Br ₂)	0,68	FM1	(KBr):C=O 1628;1663	
149	N69	AS1	A0	C4	1	P ²	61	ESI:(M+H) ⁺ =739/41/43 (Br ₂)	0,68	FM1	(KBr):C=O 1624;1675	

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
150	N97	AS1	A0	C4	1	P ³	32	ESI:(M+H) ⁺ =783/85/87 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1709	
152	N71	AS1	A0	C4	1		40	ESI:(M+H) ⁺ =751/53/55 (Br ₂)	0,68	FM1	(KBr):C=O 1622;1684	
153	N66	AS1	A0	C4	1		51	ESI:(M+H) ⁺ =751/53/55(Br ₂)	0,68	FM1	(KBr):C=O 1626;1678	
	N66	AS1	A3	C1	1		37					
225	N66	AS1	A0	C1	1	P ²	48	ESI:(M+H) ⁺ =740/42/44 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr):C=O 1650;1670	
226	N66	AS4	A0	C8	1	P ²	88	ESI:(M+H) ⁺ =744/6/8 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1618;1661	
227	N69	AS4	A0	C8	1	P ²	72	ESI:(M+H) ⁺ =744/6/8 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1618;1680	
228	N69	AS1	A0	C8	1	P ²	69	ESI:(M+H) ⁺ =745/7/9 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr):C=O 1628	
229	N70	AS1	A0	C4	1	P ²	39	ESI:(M+H) ⁺ =727/29/31 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1730	
230	N66	AS4	A0	C20	1		49	ESI:(M+H) ⁺ =758/60/62 (Br ₂)	0,55	FM1	(KBr):C=O 1614	
231	N99	AS4	A0	C8	1	P ²	68	ESI:(M+H) ⁺ =758/60/62 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1624	
239	N71	AS1	A0	C8	1	P ²	59	ESI:(M+H) ⁺ =757/59/61 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr):C=O 1626;1680	

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
240	N71	AS4	A0	C11	1		35	ESI:(M+H) ⁺ =771/3/5 (Br ₂)	0,68	FM1	(KBr):C=O 1615;1684	
241	N71	AS4	A0	C8	1		88	ESI:(M+H) ⁺ =756/58/60 (Br ₂)	0,68	FM1	(KBr):C=O 1620;1682	
242	N71	AS4	A0	C1	1		40	ESI:(M+H) ⁺ =751/3/5 (Br ₂)	0,64	FM1	(KBr):C=O 1615;1684	
243	N71	AS4	A0	C20	1		38	ESI:(M+H) ⁺ =770/2/4 (Br ₂)	0,65	FM1	(KBr):C=O 1618;1684	
244	N71	AS1	A0	C11	1		36	ESI:(M+H) ⁺ =772/4/6 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr):C=O 1622;1684	
	N5	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ jako báze	24	ESI:(M+H) ⁺ =890/2/4 (Br ₂)	0,06	FM1	(KBr):C=O 1641,3	
	N10	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ jako báze	55	ESI:(M+H) ⁺ =874/6/8 (Br ₂)	0,38	FM1	(KBr):C=O 1641,3	
	N12	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ jako báze	35480	ESI:(M+H) ⁺ =902/4/6 (Br ₂)	0,43	FM1	(KBr):C=O 1639,4	
	N22	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ jako báze	35,5		0,5	FM1		
	N23	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ jako báze	31		0,5	FM1		
	N24	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ jako báze	3567		0,5	FM1		
	N46	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ jako báze	36,2		0,5	FM1	(KBr):C=O 1641,3	

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
83	N15	AS1	A0	C1	1		36,7	ESI:(M+H) ⁺ =726/28/30 (Br ₂)	0,62	FM2	(KBr):C=O 1641,3; 1695,3	
84	N15	AS1	A0	C4	1		36,3	ESI:(M+H) ⁺ =725/7/9 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 747/49/51 (Br ₂)	0,69	FM2	(KBr):C=O 1624,0; 1699,2	
88	N55	AS4	A0	C1	1		93,6	ESI:(M+H) ⁺ =793/5/7/9 (Br ₂ ;Cl ₂)	0,75	FM3	(KBr):C=O 1641,3; 1708,8	
89	N56	AS4	A0	C1	1		30	ESI:(M+H) ⁺ =797/799/ 801 (Br ₂)	0,81	FM1	(KBr):C=O 1641,3; 1697,3; 1749,3	
136	N15	AS9	A0	C1	1		14,6	ESI:(M+H) ⁺ =570	0,55	FM3	(KBr):C=O 1635,5; 1701	
91	N64	AS4	A0	C1	1		11,7	ESI:(M+H) ⁺ =731/733/ 735 (Br ₂)	0,62	FM3	(KBr):C=O 1625,9; 1685,7	
	N16	AS1	A3	C5	1	P ⁴	74	ESI:(M+H) ⁺ =974/976/ 978 (Br ₂)	0,48	FM4	(KBr):C=O 1685,7; 1635,5	
155	N15	AS1	A0	C3	1		34	ESI:(M+H) ⁺ =743/745/ 747 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr):C=O 1626;1695	165- 9
156	N15	AS1	A0	C19	1		40	ESI:(M+H) ⁺ =743/5/7/ (Br ₂)	0,47	FM1	(KBr):C=O 1624;1695	155- 9
157	N15	AS4	A0	C19	1		54	ESI:(M+H) ⁺ =743/4/6 (Br ₂)	0,79	FM1	(KBr):C=O 1616;1697	151- 4

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
158	N79	AS4	A0	C3	1		15	ESI:(M+H) ⁺ =727/729/ 731 (Br ₂)	0,63	FM1	(KBr):C=O 1616;1695 1732	132- 5
159	N77	AS4	A0	C8	1		34	ESI:(M+H) ⁺ =732/4/6 (Br ₂)	0,63	FM1	(KBr):C=O 1632	
160	N73	AS1	A0	C4	1		12	ESI:(M+H) ⁺ =649/651/ 653 (Br ₂)	0,14	FM1	(KBr):C=O 1626	
170	N15	AS4	A0	C37	1		62	ESI:(M+H) ⁺ =725/7/9 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr):C=O 1626;1701	165- 70
171	N79	AS1	A0	C1	1		60	ESI:(M+H) ⁺ =728/30/32 (Br ₂)	0,21	FM1	(KBr):C=O 1637,5	193- 7
172	N79	AS1	A0	C8	1		27	ESI:(M+H) ⁺ =733/5/7 (Br ₂)	0,32	FM1	(KBr):C=O 1622	163- 9
185	N77	AS4	A0	C4	1		66	ESI:(M+H) ⁺ =726/28/30 (Br ₂)	0,49	FM1	(KBr):C=O 1624	
186	N77	AS4	A0	C1	1		76	ESI:(M+H) ⁺ =727/29/31 (Br ₂)	0,63	FM1	(KBr):C=O 1635,5	
187	N77	AS1	A0	C4	1		67	ESI:(M+H) ⁺ =727/29/31 (Br ₂)	0,33	FM1	(KBr):C=O 1627,8	
188	N78	AS1	A3	C1	1			ESI:(M+H) ⁺ =955/7/9 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr):C=O 1637,5 1774,4; 1701	
189	N103	AS4	A0	C8	1		50	ESI:(M+H) ⁺ =713/5/7 (Br ₂)	0,71	FM1	(KBr):C=O 1616,3	

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
192	N77	AS1	A0	C1	1		47	ESI:(M+H) ⁺ =728/30/32 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1643,3	
247	N15	AS 10	A3	C4	1		60	ESI:(M+H) ⁺ =937/39/41 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1639,4; 1701	
249	N15	AS4	A0	C22	1		52	ESI:(M+H) ⁺ =744/6/8 (Br ₂)	0,59	FM1	(KBr):C=O 1695,3	
161	N15	AS4	A0	C21	1		32	ESI:(M+H) ⁺ =726/28/30 (Br ₂)	0,61	FM1	(KBr):C=O 1622;1701	163- 7
162	N78	AS1	A0	C4	1		15	ESI:(M+H) ⁺ =726/28/30 (Br ₂)	0,48	FM1	(KBr):C=O 1624; 1772,5	
163	N73	AS1	A0	C3	1		43	ESI:(M+H) ⁺ =752/4/6 (Br ₂)	0,07	FM1	(KBr):C=O 1637,5	
164	N79	AS4	A0	C8	1		48	ESI:(M+H) ⁺ =732/4/6 (Br ₂)	0,6	FM1	(KBr):C=O 1616,3	127- 32
165	N15	AS1	A0	C21	1		27	ESI:(M+H) ⁺ =727/29/31 (Br ₂)	0,26	FM1	(KBr):C=O 1697,3	184- 9
166	N76	AS1	A0	C4	1		17	ESI:(M+H) ⁺ =665/7/9 (Br ₂)	0,23	FM1	(KBr):C=O 1616; 1734	
167	N75	AS1	A0	C4	1		20	ESI:(M+H) ⁺ =665/7/9 (Br ₂)	0,18	FM1	(KBr):C=O 1624	
168	N73	AS1	A3	C4	1		39	ESI:(M+H) ⁺ =879/81/83 (Br ₂)	0,15	FM1	(KBr):C=O 1631,7	
169	N15	AS1	A0	C37	1		17	ESI:(M+H) ⁺ =726/28/30 (Br ₂)	0,31	FM1	(KBr):C=O 1627,8 1697,3	156- 61



Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
173	N15	AS 10	A0	C4	1		66	ESI:(M+H) ⁺ =709/11/13 (Br ₂)	0,68	FM1	(KBr):C=O 1627,8; 1656,8 1695,3	283- 4
174	N15	AS 10	A0	C1	1		42	ESI:(M+H) ⁺ =710/2/4 (Br ₂)	0,61	FM1	(KBr):C=O 1706,9	266- 9
175	N77	AS1	A0	C8	1		36	ESI:(M+H) ⁺ =733/5/7 (Br ₂)	0,24	FM1	(KBr):C=O 1641,3	
176	N76	AS1	A3	C4	1		47	ESI:(M+H) ⁺ =893/5/7 (Br ₂)	0,21	FM1	(KBr):C=O 1635,5	
177	N75	AS1	A3	C4	1		53	ESI:(M+H) ⁺ =893/5/7 (Br ₂)	0,14	FM1	(KBr):C=O 1637,5	
180	N74	AS1	A3	C4	1		44	ESI:(M+H) ⁺ =907/9/11 (Br ₂)	0,26	FM1	(KBr):C=O 1631,7 1689,5	
190	N15	AS1	A3	C18	1		44	ESI:(M+H) ⁺ =985/7/9 (Br ₂)	0,38	FM1	(KBr):C=O 1635,5; 1695,3	
191	N15	AS 10	A3	C1	1		64	ESI:(M+H) ⁺ =938/40/42 (Br ₂)	0,56	FM1	(KBr):C=O 1645;1701	
	N15	AS 10	A3	C4	1		91	ESI:(M+H) ⁺ =937/39/41 (Br ₂)			(KBr):C=O 1643,3; 1701	
	N15	AS 10	A3	C4	1		64	ESI:(M+H) ⁺ =938/40/42 (Br ₂)			(KBr):C=O 1645;1701	
254	N77	AS1	A3	C1	1		37	ESI:(M+H) ⁺ =956/8/60 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1641	

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
	N15	AS4	A3	C18	1		90	ESI:(M+H) ⁺ =984/6/8 (Br ₂)			(KBr):C=O 1641,3; 1699	
257	N15	AS4	A5	C1	1		17	ESI:(M+H) ⁺ =782/4/6 (Br ₂)	0,53	FM1	(KBr):C=O 1643;1697	
258	N100	AS4	A0	C1	1		69	ESI:(M+H) ⁺ =755/7/9 (Br ₂)	0,54	FM1	(KBr):C=O 1627,8; 1705	
259	N100	AS4	A0	C8	1		70	ESI:(M+H) ⁺ =760/2/4 (Br ₂)	0,54	FM1	(KBr):C=O 1695	
260	N15	AS4	A0	C23	1		39	ESI:(M+H) ⁺ =796/798/ 800 (Br ₂)	0,36	FM1	(KBr):C=O 1635,5; 1699	
261	N15	AS4	A 10	C1	1		26	ESI:(M+H) ⁺ =796/798/ 800 (Br ₂)	0,38	FM1	(KBr):C=O 1631,4; 1701	
265	N15	AS4	A5	C8	1		20	ESI:(M+H) ⁺ =787/9/91 (Br ₂)	0,41	FM1	(KBr):C=O 1635,5; 1697	
266	N15	AS4	A6	C1	1		24	ESI:(M+H) ⁺ =796/798/ 800 (Br ₂)	0,43	FM1	(KBr):C=O 1647; 1689,5	
262	N80	AS4	A0	C1	1		25	ESI:(M+H) ⁺ =803/5/7 (Br ₂)	0,54	FM1	(KBr):C=O 1637,5	
263	N15	AS 15	A0	C8	1		64	ESI:(M+H) ⁺ =565	0,43	FM1	(KBr):C=O 1627,8; 1707	
264	N15	AS4	A0	C24	1		62	ESI:(M+H) ⁺ =733/5/7 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1622;1701	
267	N81	AS4	A3	C8	1		46	ESI:(M+H) ⁺ =974/6/8 (Br ₂)	0,55	FM1	(KBr):C=O 1641;1707	

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
268	N15	AS4	A6	C8	1		27	ESI:(M+H) ⁺ =801/3/5 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1633,6; 1697	
269	N82	AS4	A0	C8	1		86	ESI:(M+H) ⁺ =742/4/6 (Br ₂)	0,66	FM1	(KBr):C=O 1620;1649	
270	N82	AS4	A0	C1	1		56	ESI:(M+H) ⁺ =737/39/41 (Br ₂)	0,59	FM1	(KBr):C=O 1641	
271	N15	AS 11	A0	C8	1		76	ESI:(M+H) ⁺ =698	0,6	FM1	(KBr):C=O 1627,8; 1714,6	
273	N15	AS4	A 10	C8	1		68	ESI:(M+H) ⁺ =801/3/5 (Br ₂)	0,52	FM1	(KBr):C=O 1637,5; 1701	
274	N102	AS4	A5	C1	1		76	ESI:(M+H) ⁺ =738/40/42 (Br ₂)	0,56	FM1	(KBr):C=O 1664,5	
275	N102	AS4	A0	C8	1		55	ESI:(M+H) ⁺ =743/5/7 (Br ₂)	0,59	FM1	(KBr):C=O 1618; 1664,5	
276	N83	AS4	A0	C1	1		30	ESI:(M+H) ⁺ =745/7/9 (Br ₂)	0,48	FM1	(KBr):C=O 1633,6	
277	N84	AS4	A0	C8	1		63	ESI:(M+H) ⁺ =744/6/8 (Br ₂)	0,54	FM1	(KBr):C=O 1616; 1691,5	
278	N84	AS4	A3	C4	1		88	ESI:(M+H) ⁺ =966/8/70 (Br ₂)	0,53	FM1	(KBr):C=O 1633,6; 1691,5	
279	N15	AS4	A0	C26	1		75	ESI:(M+H) ⁺ =732/4/6 (Br ₂)	0,44	FM1	(KBr):C=O 1618;1709	
281	N15	AS 12	A0	C8	1		21	ESI:(M+H) ⁺ =598	0,42	FM1	(KBr):C=O 1697	

Nr	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]	°C
282	N66	AS1	A0	C18	1		19	ESI:(M+H) ⁺ =770/2/4 (Br ₂)	0,51	FM1	(KBr):C=O 1660,6; 1734	
284	N66	AS1	A0	C18	1		29	ESI:(M+H) ⁺ =771/3/5 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1630;1655	
314	N93	AS4	A0	C8	1		81	ESI:(M+H) ⁺ =794/6/8 (Br ₂)	0,5	FM1	(KBr):C=O 1618;1701	
315	N93	AS4	A0	C1	1		77	ESI:(M+H) ⁺ =789/91/93 (Br ₂)	0,49	FM1	(KBr):C=O 1627,6; 1705	
316	N65	AS1	A0	C18	1		15	ESI:(M+H) ⁺ =783/5/7 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1624; 1681,8	
317	N66	AS4	A0	C3	1		51	ESI:(M+H) ⁺ =778/80/82 (Br ₂)	0,62	FM1	(KBr):C=O 1627,6; 1662,5	
318	N66	AS1	A0	C3	1		40	ESI:(M+H) ⁺ =557/559/ 561 (Br ₂)	0,41	FM1	(KBr):C=O 1659	
319	N66	AS4	A0	C19	1		55	ESI:(M+H) ⁺ =778/780/ 782 (Br ₂)	0,68	FM1	(KBr):C=O 1664,5	
320	N65	AS4	A0	C19	1		61	ESI:(M+H) ⁺ =768/70/72 (Br ₂)	0,62	FM1	(KBr):C=O 1618;1682	
321	N93	AS1	A0	C4	1		29	ESI:(M+H) ⁺ =789/91/93 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr):C=O 1622;1705	
	N15	AS1	A3	C5	1		47		0,32	FM1		
	N19	AS1	A3	C1	1		80	ESI:(M+H) ⁺ =933/5/7 (Br ₂)			(KBr):C=O 1641,3	

P¹ DMF jako rozpouštědlo

P² Směs THF/DMF jako rozpouštědlo

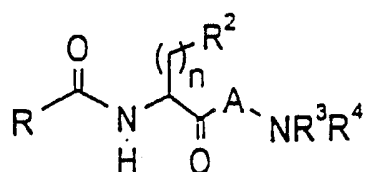
P³ Směs THF/DMSO jako rozpouštědlo

y

P⁴ Čištění na chromatografické koloně: silikagel/FM4

Příklad 5

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-[N-(4-fenyl-1-piperaziny)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysy]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (Nr. 17)

K roztoku 800 mg (0,86 mmol) 1-[N²-[N-(4-fenyl-1-piperaziny)karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)-karbonyl]-L-lysy]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu v methanolu bylo přidáno 2 ml methanolu nasyceného chlorovodíkem a směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla smísena s ethylacetátem až do úplného vysrážení hydrochloridu a získaná sraženina byla odfiltrována. Po promytí etherem byla sraženina čištěna chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 5/5/0,5 (v/v/v)). Získá se 0,38 g (55 % teorie) amorfní pevné látky.

IR (KBr): 1639 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,55 (FM2)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 799/801/803 (Br₂)

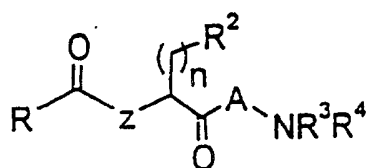
(M+2H)⁺⁺ = 400/401/402 (Br₂)

Analogicky byly vyrobeny (vždy n = 1):

Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
11	N8	AS1	A1	C1	1	70	ESI:(M+H) ⁺ = 758/60/62(Br ₂)	0,43	FM2	(KBr):C=O 1656,8
12	N9	AS1	A1	C1	1	60	ESI:(M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0,46	FM2	(KBr):C=O 1643,3
8	N5	AS1	A1	C1	1	53,7	ESI:(M+H) ⁺ = 790/2/4 (Br ₂)	0,2	methanol/ ethylac./ voda= 9/1/1 (v/v/v)	(KBr):C=O 1641,3
15	N11	AS1	A1	C1	1	56	ESI:(M+H) ⁺ = 773/5/7 (Br ₂)	0,4	FM2	
6	N2	AS1	A1	C11	1	66,4	ESI:(M+H) ⁺ = 808/10/12 (Br ₂)	0,39	FM2	(KBr):C=O 1656,8
7	N2	AS1	A1	C2	1	46,2	ESI:(M+H) ⁺ = 794/6/8 (Br ₂)	0,13	FM2	(KBr):C=O 1637,5
13	N2	AS2	A1	C1	1	84,7	ESI:(M+H) ⁺ = 666	0,46	FM2	(KBr):C=O 1641,3

Příklad 6

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Bis-(trifluoracetát)-1-[4-amino-3,5-dibrom-N²-[N-[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu (Nr. 61)

Ke směsi 0,42 g (0,45 mmol) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N²-[N-[4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-N6-[(1,1-dimethyl-

ethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu ve 30 ml methylenchloridu byly přidány 3 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs byla míchána 3 hod při pokojové teplotě a potom zakoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozetřen s etherem a získaná béžová amorfnní pevná látka (0,43g; 37 % teorie) odfiltrována.

IR (KBr) : 1643, 1578 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,6 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 832/834/836/838 (Br₂,Cl)

Analogickým způsobem byly vyrobeny:

Nr	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
21	N6	N-H	AS1	A1	C4	1		65	ESI:(M+H) ⁺ =828/30/32 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1634,5
22	N16	N-H	AS1	A1	C1	1		98	ESI:(M+H) ⁺ =874/6/8 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1643,3;1676
141	N61	N-H	AS1	A1	C1	1		46	ESI:(M+H) ⁺ =855/7/9 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr):C=O 1634,5;1705
142	N60	N-H	AS1	A1	C1	1		50	ESI:(M+H) ⁺ =882/4/6 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr):C=O 1643;1711
154	N66	N-H	AS1	A1	C1	1		60	ESI:(M+H) ⁺ =868/70/72 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr):C=O 1645;1653
197	N15	N-H	AS1	A1	C8	1		21	ESI:(M+H) ⁺ =859/61/63 (Br ₂)	0,18	FM7	(KBr):C=O 1678;1201,6; CF3 1180,4; 1134,1
198	N51	N-H	AS1	A1	C8	1		27	ESI:(M+H) ⁺ =829/31/33 (Br ₂)	0,22	FM7	(KBr):C=O 1676; CN 2221,9; CF3 1203,5; 1180,4;1132
218	N15	N-H	AS6	A1	C1	1		25,7	ESI:(M+H) ⁺ =776/8 (Br ₂)	0,45	FM1	(KBr):C=O 1695,3;1635,5

Nr	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
287	N15	N-H	AS1	A8	C1	1		36,5	ESI:(M+H) ⁺ =840/2/4 (Br ₂)	0,5	FM2	(KBr):C=O 1695,3;1637,5
19	N15	N-H	AS1	A1	C1	1		44	ESI:(M+H) ⁺ =854/6/8 (Br ₂)	0,43	FM2	(KBr):C=O 1695,3;1637,5
14	N10	N-H	AS1	A1	C1	1		25,5	ESI:(M+H) ⁺ =774/6/8 (Br ₂)	0,33	FM2	(KBr):C=O 1683,8
16	N12	N-H	AS1	A1	C1	1		64,4	ESI:(M+H) ⁺ =802/4/6 (Br ₂)	0,55	FM2	(KBr):C=O 1639,4
29	N22	N-H	AS1	A1	C1	1		91,2	ESI:(M+H) ⁺ =867/69/71 (Br ₂)	0,5	FM2	(KBr):-NH- 3427,3; C=O 1643,3; 1678,0
30	N23	N-H	AS1	A1	C1	1		83,3	ESI:(M+H) ⁺ =833/5/7/9 (Br ₂ Cl)	0,5	FM2	(KBr):C=O 1643,3;1676,0
31	N24	N-H	AS1	A1	C1	1		100	ESI:(M+H) ⁺ =843/5/7 (Br ₂)	0,51	FM2	(KBr):C=O 1645,2;1676,0
63	N46	N-H	AS1	A1	C1	1		100	ESI:(M+H) ⁺ =764/6/8 (Br ₂)	0,58	FM2	(KBr):C=O 1643,3;1676,0
68	N15	N-H	AS1	A1	C6	1		80	ESI:(M+H) ⁺ =833/5/7 (Br ₂)	0,18	FM1	(KBr):C=O 1683,8
69	N15	N-H	AS1	A1	C5	1		74	ESI:(M+H) ⁺ =854/6/8 (Br ₂)	0,18	FM1	(KBr):C=O 1683,8;1639,4
70	N45	N-H	AS1	A1	C6	1		89	ESI:(M+H) ⁺ =897/9/901 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1695,3;1676,0
71	N16	N-H	AS1	A1	C5	1		82	ESI:(M+H) ⁺ =874/6/8 (Br ₂)	0,22	FM1	(KBr):C=O 1678,0;1639,4

Nr	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
72	N15	N- H	AS5	A1	C1	1		97	ESI:(M+H) ⁺ =838/40/42 (Br ₂)	0,16/ 0,2	FM1	(KBr):C=O 1685,7;1643,3
77	N45	N- H	AS5	A1	C1	1		66	ESI:(M+H) ⁺ =852/4/6 (Br ₂)	0,33/ 0,4	FM1	(KBr):C=O 1683,8;1645,2 NH ₃ 3427,3
24	N18	N- H	AS1	A1	C1	1		94	ESI:(M+H) ⁺ =775/7/9 (Br ₂)	0,11	FM1	(KBr):C=O 1676,0;1643,3
25	N19	N- H	AS1	A1	C1	1		92	ESI:(M+H) ⁺ =833/5/7 (Br ₂)	0,13	FM1	(KBr):C=O 1676,0;1643,3
26	N20	N- H	AS1	A1	C1	1		98	EI:M ⁺ = 762/4/6(Br ₂)	0,11	FM1	(KBr):C=O 1676,0;1643,3
27	N21	N- H	AS1	A1	C1	1		98	ESI:(M+H) ⁺ =814/6/8 (Br ₂)	0,04	FM1	(KBr):C=O 1676,0;1645,2
41	N34	N- H	AS1	A1	C1	1		97	ESI:(M+H) ⁺ =835/38/40/ 42 (Br ₂)	0,08	FM1	(KBr):C=O 1676,0;1643,3
43	N35	N- H	AS1	A1	C1	1		83	ESI:(M+H) ⁺ =803/5/7 (Br ₂)	0,09	FM1	(KBr):C=O 1676,0;1643,3
43	N36	N- H	AS1	A1	C1	1		87	ESI:(M+H) ⁺ =815/7/9 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr):C=O 1676,0;1645,2
53	N42	N- H	AS1	A1	C1	1		89	ESI:(M+H) ⁺ =805/7/9 (Br ₂)	0,11	FM1	(KBr):C=O 1676,0;1643,3
54	N43	N- H	AS1	A1	C1	1		84	ESI:(M+H) ⁺ =835/7/9/41 (Br ₂)	0,11	FM1	(KBr):C=O 1678,0;1643,3
55	N44	N- H	AS1	A1	C1	1		95	ESI:(M+H) ⁺ =796/8/800 (Br ₂)	0,07	FM1	(KBr):C=O 1676,0;1643,3

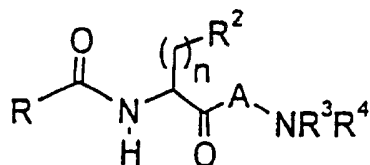
Nr	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
67	N48	N- H	AS1	A1	C1	1		90	ESI:(M+H) ⁺ =797/99/ 801 (Br ₂)	0,06	FM1	(KBr):C=O 1682,9;1643,3
184	N77	N- H	AS1	A1	C4	1		88	ESI:(M+H) ⁺ =855/7/9 (Br ₂)	0,11	FM1	(KBr):C=O 1637,5;1676
248	N78	N- H	AS1	A1	C1	1		97	ESI:(M+H) ⁺ =855/7/9 (Br ₂)	0,14	FM1	(KBr):C=O 1643,3;1676; 1772,5
181	N75	N- H	AS1	A1	C4	1		95	ESI:(M+H) ⁺ =793/5/7 (Br ₂)	0,04	FM1	(KBr):C=O 1637,5;1676
182	N76	N- H	AS1	A1	C4	1		93	ESI:(M+H) ⁺ =793/5/7 (Br ₂)	0,04	FM1	(KBr):C=O 1637,5;1678
183	N74	N- H	AS1	A1	C4	1		91	ESI:(M+H) ⁺ =807/9/11 (Br ₂)	0,08	FM1	(KBr):C=O 1635,5;1678
250	N15	N- H	AS1	A1	C18	1		98	ESI:(M+H) ⁺ =885/7/9 (Br ₂)	0,14	FM1	(KBr):C=O 1633,6;1680
251	N15	N- H	AS 101	A1	C4	1		84	ESI:(M+H) ⁺ =837/39/41 (Br ₂)	0,27	FM1	(KBr):C=O 1635,5;1693,4
252	N15	N- H	AS 10	A1	C4	1		87	ESI:(M+H) ⁺ =837/39/41 (Br ₂)	0,31	FM1	(KBr):C=O 1637,5;1685,7
253	N15	N- H	AS 10	A1	C1	1		82	ESI:(M+H) ⁺ =838/40/42 (Br ₂)	0,18	FM1	(KBr):C=O 1690
255	N77	N- H	AS1	A1	C1	1		94	ESI:(M+H) ⁺ =856/8/60 (Br ₂)	0,08	FM1	(KBr):C=O 1645;1676
256	N15	N- H	AS4	A1	C18	1		74	ESI:(M+H) ⁺ =884/6/8 (Br ₂)	0,28	FM1	(KBr):C=O 1633,6;1683,8

Nr	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Pozn	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
271	N81	N- H	AS4	A1	C8	1		76	ESI:(M+H) ⁺ =874/6/8 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1674
280	N84	N- H	AS4	A1	C4	1		66	ESI:(M+H) ⁺ =866/8/70 (Br ₂)	0,26	FM1	(KBr):C=O 1635,5;1685,7
	N15	N- H	AS1	A1	C1	0		98	ESI:(M+H) ⁺ =840/2/4 (Br ₂)	0,2	ButOH /AcOH /H ₂ O= 4/1/1 (v/v/v)	(KBr):C=O 1643;1680
179	N73	N- H	AS1	A1	C4	1		86	ESI:(M+H) ⁺ =779/81/83 (Br ₂)	0,03	FM1	(KBr):C=O 1642,8;1676
	N66	N- H	AS4	A0		1		75	ESI:(M+H) ⁺ =744/6/8 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1620;1666
516	N66	N- H	AS1	A1	C1	1	P ¹	82		0,1	FM1	
517	N66	N- H	AS1	A1	C4	1	P ¹	82		0,1	FM1	
518	N66	N- H	AS1	A1	C4	1	P ¹	89		0,1	FM1	
521	N66	N- H	AS4	A0	C17	1	THF/ DMF	75	ESI:(M+H) ⁺ =744/6/8 (Br ₂)	0,15	FM1	(KBr):C=O 1666;1620
522	N66	N- H	AS1	A0	C17	1	THF/ DMF	100	ESI:(M+H) ⁺ =745/7/9 (Br ₂)	0,15	FM1	(KBr):C=O 1624;1655
643	N66	CH ₂	AS1	A0	C 17	1		53	ESI:(M+H) ⁺ =640	0,35	FM1	(KBr):C=O 1635;1668
	N66	CH ₂	AS1	A0	C 17	1		100	EI:M ⁺ =621	0,35	FM1	(KBr):C=O 1670

P¹ Izomery látky Nr. 154

Příklad 7

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-[N-[[[(2-methoxyfenyl)methyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Směs 910 mg (1,0 mmol) 1-[N²-[N-[[[2-(2-methoxyfenyl)methyl]-amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-N⁶-[(fenylmethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu, 50 ml ledové kyseliny octové, 25 ml 33 % roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové a 2 ml anisolu byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla vmíchána do diethyletheru a získaná lepivá sraženina odsáta. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 8/2/0,2 (v/v/v)). Získá se 0,37 g (48 % teorie) amorfni pevné látky.

IR (KBr): 1630 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 774/776/778 (Br₂)

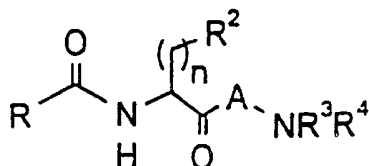
(M+2H)⁺⁺ = 387,7/388,7/389,7 (Br₂)

Analogicky byly vyrobeny (vždy n = 1):

Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
1	N1	AS1	A1	C1	46,9	ESI:(M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0,36	FM1	(KBr):C=O 1627,8
2	N2	AS1	A1	C1	100	ESI:(M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0,48	FM2	(KBr):C=O 1641,3;NH, NM ⁺ 3419,6
4	N4	AS1	A1	C1	2,8	ESI:(M+H) ⁺ = 818/20/22 (Br ₂)	0,52	FM2	

Příklad 8

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N²-[N-[4-(4-fluorfenyl)-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

K roztoku 0,18 g (0,001 mol) kyseliny 4-(4-fluorfenyl)-butanové ve směsi 4 ml dimethylformamidu a 10 ml tetrahydrofuranu byla přidána za míchání směs 0,71 g (0,001 mol) 1-[N²-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-[(fenylmethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu, 0,32 g (0,001 mol) TBTU a 0,13 g (0,001 mol) DIEA a směs byla 2 dny míchána v atmosféře dusíku. Reakční směs byla potom zakoncentrována ve vakuu a zbytek převeden do dichlormethanu. Organická fáze byla vytřepána nejprve 20 % vodným roztokem kyseliny citronové a potom 10 % vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sušena nad síranem sodným, zfiltrována a zakoncentrována ve vakuu. Po rozmíchání zbytku s etherem zbylo 0,68 g (77 % teorie) požadovaného produktu jako amorfnní látky.

IR (KBr): 1641, 1676 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,65 (FM2)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 875/877/879 (Br₂)

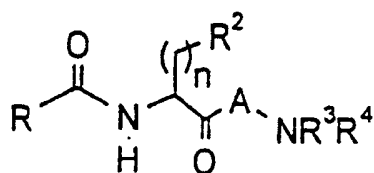
(M+H+Na)⁺⁺ = 449/450/451 (Br₂)

Analogicky byly vyrobeny (vždy n = 1):

Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
123	N62	AS1	A0	C1	DMF/THF jako rozpoušt.	20	ESI:(M+H) ⁺ = 725/7/9 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1641,3; 1691,5
124	N63	AS1	A0	C1	DMF/THF jako rozpoušt.	53	ESI:(M+H) ⁺ = 725/7/9 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1641,3; 1691,5
322	N63	AS1	A0	C8	DMF/THF jako rozpoušt.	19	ESI:(M+H) ⁺ = 729/31/33 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1629,8; 1695,3
	N11	AS1	A3	C1		46	ESI:(M+H) ⁺ = 873/5/7 (Br ₂)			(KBr):C=O 1625,9; 1645,2
	N18	AS1	A3	C1	DMF/THF jako rozpoušt.	77	ESI:(M+H) ⁺ = 875/7/9 (Br ₂)	0,78	FM7	(KBr):C=O 1641,3
	N20	AS1	A3	C1	DMF/THF jako rozpoušt.	88	ESI:(M+H) ⁺ = 863/5/7 (Br ₂)	0,67	FM7	(KBr):C=O 1643,3
	N21	AS1	A3	C1	DMF/THF jako rozpoušt.	78	ESI:(M+H) ⁺ = 917/6/8 (Br ₂)	0,47	FM7	(KBr):C=O 1643,3
	N46	AS1	A3	C1	DMF/THF jako rozpoušt.	80	ESI:(M+H) ⁺ = 905/7/9 (Br ₂)	0,65	FM7	(KBr):C=O 1643,3
	N43	AS1	A3	C1	DMF/THF jako rozpoušt.	75		0,75	FM7	(KBr):C=O 1645,2
	N44	AS1	A3	C1	DMF/THF jako rozpoušt.	79	ESI:(M+H) ⁺ = 896/98/900 (Br ₂)	0,65	FM7	(KBr):C=O 1629,8

Příklad 9

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Bis-(trifluoroacetát)-1-[N²-[N-[[[(3-methoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dichlor-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu (Nr. 20)

K suspenzi chlazené na -10 °C 0,33 g (2 mmol) CDT a 1 ml triethylaminu v přibližně 30 ml tetrahydrofuranu byl přikapáván roztok 1,0 g (1,6 mmol) 1-[N²-(-3,5-dichlor-D-tyrosyl)-N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu v 50 ml tetrahydrofuranu v průběhu 60 min. Reakční směs byla míchána 1 hod při 0 °C, potom 2 hod při pokojové teplotě, s roztokem 0,24 g (1,6 mmol) (3-methoxyfenyl)-ethanamin v tetrahydrofuranu, 3 hod vařena pod zpětným chladičem a míchána přes noc při pokojové teplotě. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu byl zbytek čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: FM1). Takto získaný meziprodukt byl přes noc míchán ve směsi 5 ml kyseliny trifluoocetové a 80 ml dichlormethanu, rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek byl rozetřen s etherem. Získá se 709 mg (43 % teorie) požadované sloučeniny jako amorfni pevné látky.

IR (KBr): 1643, 1676 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,41 (FM2)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 700/702/704 (Br₂)

(M+2H)⁺⁺ = 350,7/351,7/352,7 (Br₂)

Odpovídajícím způsobem byly vyrobeny (vždy n = 1):

Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
23	N17	AS1	A1	C1	NEt ₃ jako báze	55	ESI:(M+H) ⁺ = 798/800/802 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1643,3; 1676
47	N39	AS1	A1	C1	NEt ₃ jako báze	69,4	ESI:(M+H) ⁺ = 676/78/80 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr):C=O 1645,2; 1676
50	N64	AS1	A1	C1	NEt ₃ jako báze	76	ESI:(M+H) ⁺ = 828/830/832 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1643,3; 1678
51	N40	AS1	A1	C1	NEt ₃ jako báze; P ¹	79,7	ESI:(M+H) ⁺ = 826/828/30 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1643,3; 1678
52	N41	AS1	A1	C1	NEt ₃ jako báze; P ¹	21,8	ESI:(M+H) ⁺ = 826/828/30 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1645,2; 1679,9
56	N16	AS1	A1	C4	NEt ₃ jako báze	5	ESI:(M+H) ⁺ = 873/75/77 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1637,5; 1676
57	N45	AS1	A1	C4	NEt ₃ jako báze	32	ESI:(M+H) ⁺ = 867/9/71 (Br ₂)	0,2	FM1	(KBr):C=O 1635,5; 1678
66	N47	AS1	A1	C4	NEt ₃ jako báze	28,4	ESI:(M+H) ⁺ = 764/6/8 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr):C=O 1635,5; 1676
46	N38	AS1	A1	C1	NEt ₃ jako báze	86	ESI:(M+H) ⁺ = 826/28/30 (Br ₂)	0,35	FM1	(KBr):C=O 1645,2; 1684
232	N66	AS4	A1	C8		69	ESI:(M+H) ⁺ = 872/4/6 (Br ₂)	0,33	FM1	(KBr):C=O 1645
233	N66	AS4	A1	C1	THF/ DMF jako rozp.	16	ESI:(M+H) ⁺ = 867/69/71 (Br ₂)	0,32	FM1	(KBr):C=O 1653

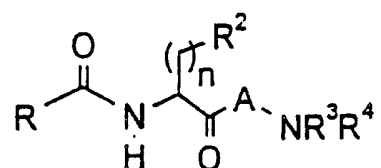
Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Pozn.	Výtě- žek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
234	N66	AS4	A1	C4		68	ESI:(M+H) ⁺ = 867/69/71 (Br ₂)	0,42	FM1	(KBr):C=O 1645
235	N66	AS1	A1	C8		26	ESI:(M+H) ⁺ = 873/5/7 (Br ₂)	0,27	FM1	(KBr):C=O 1645
236	N71	AS1	A1	C1		30	ESI:(M+H) ⁺ = 880/2/4 (Br ₂)	0,22	FM1	(KBr):C=O 1636; 1678
237	N71	AS4	A1	C8		28	ESI:(M+H) ⁺ = 884/6/8 (Br ₂)	0,25	FM1	
238	N71	AS4	A1	C1		20	ESI:(M+H) ⁺ = 879/81/83 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr):C=O 1641; 1682
18	N14	AS1	A1	C1	P ²	26,3	ESI:(M+H) ⁺ = 813/5/7 (Br ₂)	0,55	FM2	(KBr):C=O 1641,3; 1716,5
17	N13	AS1	A1	C1	P ²	55,2	ESI:(M+H) ⁺ = 799/801/803 (Br ₂)	0,55	FM2	(KBr):C=O 1639,4
9	N6	AS1	A1	C1	P ²	41,3	ESI:(M+H) ⁺ = 829/31/33 (Br ₂)	0,44	FM2	(KBr):C=O 1639,4
10	N7	AS1	A1	C1	P ²	57,6	ESI:(M+H) ⁺ = 829/31/33 (Br ₂)	0,32	FM2	(KBr):C=O 1639,4
20	N2	AS3	A1	C1		43	ESI:(M+H) ⁺ = 700/2/4 (Br ₂)	0,41	FM2	(KBr):C=O 1643,3; 1676,0
283	N102	AS4	A3	C4	NEt ₃ jako báze	65	ESI:(M+H) ⁺ = 864/6/8 (Br ₂)	0,24	FM1	(KBr):C=O 1637,5; 1676

P¹ Dehydratace

P² Odštěpení ochranné skupiny Boc methanolickým roztokem HCl

Příklad 10

Výroba sloučenin obecného vzorce:



Tris-(trifluoracetát)-1-[N²-[N-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperaziny]-
karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu
(Nr. 74)

K roztoku 0,35 g (2,1 mmol) CDT v 50 ml tetrahydrofuranu bylo za chlazení (0 °C) a míchání přidáno 1,0 g (1,4 mmol) 1-[N²-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu a směs byla míchána 30 min při 0 °C a dalších 30 min při pokojové teplotě. Po přidavku 0,47 g (1,75 mmol) hydrochloridu 1-(2,3-dichlorfenyl)piperazinu a 0,25 ml triethylaminu byla reakční směs vařena 5 hod pod zpětným chladičem a po ochlazení smísena se 70 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla oddělena, vodná fáze dvakrát vytřepána vždy 50 ml tetrahydrofuranu. Spojené organické fáze byly promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a zakoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl rozetřen s etherem, odfiltrován a potom míchán 2 hod se směsí 50 ml dichlormethanu a 5 ml kyseliny trifluoroctové. Po zakoncentrování reakční směsi ve vakuu a rozetření zbytku s etherem bylo získáno 0,8 g (47 % teorie) amorfni pevné látky.

IR (KBr): 1643,3, 1676 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,78 (FM7)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 867/869/871/873/875 (Br₂, Cl₂)

(M+2H)⁺⁺ = 434/435/436/437 (Br₂, Cl₂)

Odpovídajícím způsobem bylo získáno (vždy n = 1):

Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Výtěžek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
36	N29	AS1	A1	C1	17,3	ESI:(M+H) ⁺ = 889/91/93 (Br ₂)	0,35	MeOH/ NH ₄ OH= 9/1 (v/v)	(KBr):C=O 1643,3; 1674,1
208	N15	AS1	A1	C1	53,5	ESI:(M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0,43	FM2	(KBr):C=O 1691,5; 1635,5
209	N15	AS1	A1	C1	47,7	ESI:(M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0,55	FM2	(KBr):C=O 1695,3; 1637,5
210	N15	AS1	A1	C1	28	ESI:(M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0,48	FM2	(KBr):C=O 1689,5; 1639,4
75	N50	AS1	A1	C1	16,5	ESI:(M+H) ⁺ = 867/69/71/73/75 (Br ₂)	0,63	FM2	(KBr):C=O 1643,3; 1676,0
74	N49	AS1	A1	C1	47	ESI:(M+H) ⁺ = 867/69/71/73/75 (Br ₂)	0,65	FM2	(KBr):C=O 1643,3; 1676,0
76	N51	AS1	A1	C1	13,4	ESI:(M+H) ⁺ = 824/6/8 (Br ₂)	0,58	FM2	(KBr):C=O 1643,3; 1676,0; CN 2219,9
79	N52	AS1	A1	C1	11,4	ESI:(M+H) ⁺ = 901/3/5/7 (Br ₂ , Cl)	0,59	FM2	(KBr):C=O 1645,2; 1676,3
45	N37	AS1	A1	C1	43	ESI:(M+H) ⁺ = 784/6/8 (Br ₂)	0,6	FM2	(KBr):C=O 1643,3; 1678,0
39	N32	AS1	A1	C1	48,3	ESI:(M+H) ⁺ = 795/7/9 (Br ₂)	0,57	FM2	(KBr):C=O 1643,3; 1678,0
38	N31	AS1	A1	C1	54,1	ESI:(M+H) ⁺ = 844/6/8 (Br ₂)	0,6	FM2	(KBr):C=O 1643,3; 1678,0; NO ₂ 1543,0
37	N30	AS1	A1	C1	61,6	ESI:(M+H) ⁺ = 813/5/7 (Br ₂)	0,6	FM2	(KBr):C=O 1643,3; 1676,0
35	N28	AS1	A1	C1	74,8	ESI:(M+H) ⁺ = 800/2/4 (Br ₂)	0,55	FM2	(KBr):C=O 1639,4
34	N27	AS1	A1	C1	36,8	ESI:(M+H) ⁺ = 800/2/4 (Br ₂)	0,43	FM2	(KBr):C=O 1641,3; 1714,6; NH ⁺ 3409,9

Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Výtěžek %	MS	R _f	Mob. fáze	IR [cm ⁻¹]
32	N25	AS1	A1	C1	50,0	ESI:(M+H) ⁺ = 737/39/41 (Br ₂)	0,44	FM2	(KBr):C=O 1645,2; 1678,3
33	N26	AS1	A1	C1	42	ESI:(M+H) ⁺ = 767/69/71 (Br ₂)	0,33	FM2	(KBr):C=O 1676,0
40	N33	AS1	A1	C1	14,5	ESI:(M+H) ⁺ = 802/4/6 (Br ₂)	0,58	FM2	(KBr):C=O 1643,3; 1676,0
28	N6	AS3	A1	C1	67,2	ESI:(M+H) ⁺ = 741/3/5 (Cl ₂)	0,43	FM2	(KBr):C=O 1641,3; 1716,5
64	N23	AS1	A1	C4	39	ESI:(M+H) ⁺ = 832/4/6/8 (Br ₂ ,Cl)	0,68	FM2	(KBr):C=O 1627,8; 1678,0
65	N15	AS1	A1	C4	41	ESI:(M+H) ⁺ = 853/5/7 (Br ₂)	0,61	FM2	(KBr):C=O 1631,7; 1695,3
365	N111	AS1	A1	C1	36,9	ESI:(M+H) ⁺ = 839/41/43 (Br ₂)	0,09	FM1	(KBr):C=O 1626/1676

Příklad 11

1-[N²-[N-[[[2-(2,5-dimethoxyfenyl)ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (Nr. 3)

Směs 0,8 g (0,84 mmol) 1-[N²-[N-[[[2-(2,5-dimethoxyfenyl)-ethyl]amino]karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-[(fenylmethoxy)-karbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu, 50 ml ledové kyseliny octové, 25 ml 33 % roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové a 2 ml anisolu byla míchána 12 hod při pokojové teplotě. Reakční směs byla vmíchána do diethyletheru a vytvořená sraženina odfiltrována. Pevný zbytek byl čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 8/2/0,2 (v/v/v)). Získá se 0,3 g (44 % teorie) požadovaného produktu jako amorfni pevné látky.

IR (KBr): 1643,3 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,17 (ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 6/4/1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 818/820/822 (Br₂)

(M+2H)⁺⁺ = 409,5/410,5/411,5 (Br₂)

Příklad 12

Bis-(trifluoracetát)-1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[[2-(3-methoxyfenyl)-ethyl]amino]karbonyl]-D-tyrosyl]-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu
(Nr. 4)

Míchaná směs 20 ml kyseliny trifluoroctové, 1,3 ml anisolu a 0,9 ml ethandithiolu byla smísena za chlazení ledem s 2,1 g (1,9 mmol) pevného 1-[N²-[3,5-dibrom-N-[[[2-(3-methoxyfenyl)-ethyl]amino]karbonyl]-D-tyrosyl]-N^G-(2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl)-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinu a dále míchána 45 min za chlazení ledem a potom 3 hod při pokojové teplotě. Získaná sraženina byla odsáta a oddělena, filtrát zakoncentrován ve vakuu, zbytek smísen s toluenem a ještě jednou odpařen ve vakuu. Takto získaný pevný zbytek byl rozetřen se směsí diethyletheru a acetonu a zbylá bílá pevná látka byla odsáta a sušena. Získá se 1,7 g (65 % teorie) požadované v názvu uvedené sloučeniny.

IR (KBr): 1674, 1645 cm⁻¹ (C=O)

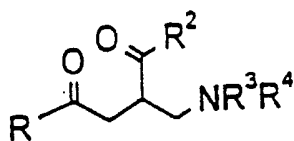
R_f: 0,15 (FM: BuOH/AcOH/H₂O 4/1/1 (v/v/v))

ESI-MS: (M+H)⁺ = 816/818/820 (Br₂)

(M+2H)⁺⁺ = 408,6/409,6/410,6 (Br₂)

Příklad 13

Výroba sloučenin obecného vzorce:



(R,S)-1-[2-(4-amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
(Nr. 291)

Směs 0,97 g (1,8 mmol) kyseliny (R,S)-4-amino-3,5-dibrom- γ -oxo- β -[[4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]methyl]-benzenbutanové, 0,48 g (1,8 mmol) 4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-piperidinu, 2 ml triethylaminu, 0,58 g (1,8 mmol) TBTU, 0,24 g (1,8 mmol) HOBt, 25 ml THF a 25 ml DMF byla míchána 4 hod při pokojové teplotě. Reakční směs byla zakoncentrována ve vakuu, zbytek převeden do směsi ethylacetátu a methanolu (95/5 (v/v)) a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla sušena a zakoncentrována ve vakuu. Zbytek byl čištěn chromatografií na koloně (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: ethylacetát/methanol = 9/1 (v/v); a potom MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70 - 230 mesh ASTM, mobilní fáze: methylenchlorid/ethanol = 9/1 (v/v)). Získá se 0,2 g (15 % teorie) požadovaného produktu jako bílé amorfnní pevné látky.

IR (KBr): 1668,3 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,5 (FM2)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 737/739/741 (Br₂)

(M+Na)⁺ = 759/761/763 (Br₂)

Analogickým způsobem byly vyrobeny:

Nr.	RCO	R ²	NR ³ R ⁴	Výtěžek %	MS	R _f	Mobilní fáze	IR [cm ⁻¹]
291	N66	AS4	C4	15	ESI:(M+H) ⁺ = 737/39/41 (Br ₂)	0,36	CH ₂ Cl ₂ /EtOH	(KBr):C=O 1668
296	N66	AS4	C8	14	ESI:(M+H) ⁺ = 743/5/7 (Br ₂)	0,66	FM1	(KBr):C=O 1668
302	N71	AS4	C8	19	ESI:(M+H) ⁺ = 755/7/9 (Br ₂)	0,54	FM1	(KBr):C=O 1682

Příklad 14

1-[4-amino-N-[[4-[7-(aminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Nr. 312)

a) 1-(4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl)-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Nr. 307)

Vyroben analogicky s příkladem 3 z methylesteru kyseliny 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-oxochinazolin-7-karboxylové, 1-[4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidinu a CDT s výtěžkem 27,2 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s R_f 0,5 (mobilní fáze: dichlormethan/cyklohexan/methanol/konc. amoniak = 7/1,5/1,5/0,2 (v/v/v/v)).

IR(KBr): 1718,5, 1670,3, 1618,2 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 796/798/800$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 818/820/822$ (Br_2)

Odpovídajícím způsobem byly získány:

Z methylesteru kyseliny 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-oxochinazolin-7-karboxylové, 1-[4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidinu a CDT s výtěžkem 30,3 % teorie 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin (Nr. 304) s $R_f = 0,75$ (FM1).

IR (KBr): 1720,4, 1668,3, 1620,1 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 802/804/806$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 824/826/828$ (Br_2)

Z methylesteru kyseliny 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-oxochinazolin-7-karboxylové, 1-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidiny)-piperidinu a CDT s výtěžkem 35 % teorie 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin (Nr. 422) s R_f 0,54 (mobilní fáze: dichlormethan/cyklohexan/methanol/konc. amoniak = 7/1,5/1,5/0,2 (v/v/v/v)).

IR (KBr): 1720,4, 1668,3, 1627,8 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 803/805/807$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 825/827/829$ (Br_2)

Z methylesteru kyseliny 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-oxochinazolin-7-karboxylové, 1-(3,5-dibrom-D-tyrosyl)-4-(4-pyridiny)-piperidinu a CDT s výtěžkem 45 % teorie 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin (Nr. 420) s R_f 0,56 (FM1).

IR(KBr): 1718,5, 1664,5, 1624,0 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 797/799/801$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 819/821/823$ (Br_2)

b) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin (Nr. 309)

Vyroben analogicky s příkladem A37) z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridiny)-piperidinu zmýdlením hydroxidem lithným s výtěžkem 95 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s R_f 0,25 (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak = 7,5/2,5/0,5 (v/v/v)).

IR (KBr): 1666,4, 1614,3 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M-H)^- = 780/782/784$ (Br_2)

Odpovídajícím způsobem byly získány:

Z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidinu s výtěžkem 60,2 % teorie 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin (Nr. 306) s R_f 0,15 (FM1).

IR(KBr): $1635,5\text{ cm}^{-1}$, široký (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 788/790/792$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 810/812/814$ (Br_2)

Z 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidinu s výtěžkem 62 % teorie 1-[3,5-dibrom-N-[4-[7-(hydroxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin (Nr. 423) s R_f 0,03 (mobilní fáze: dichlormethan/cyklohexan/methanol/konc. amoniak = 7/1,5/1,5/0,2 (v/v/v/v)).

IR (KBr): $1635,5\text{ cm}^{-1}$, široký (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 789/791/793$ (Br_2)

Z 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(methoxykarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidinu s výtěžkem 80 % teorie 1-[3,5-dibrom-N-[4-(1,3-dihydro-5-(hydroxykarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin (Nr. 151). Bezbarvá amorfni látka.

IR (KBr): $1701,1, 1625,9\text{ cm}^{-1}$ (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 767/769/771$ (Br_2)

$$(M+2H)^{++} = 383/384/385 (Br_2)$$

Z 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidinu s výtěžkem 82 % teorie 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[7-(hydroxykarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Nr. 421) s R_f 0,03 (FM1). Bezbarvá amorfnní látka.

IR(KBr): 1625 široký cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 783/785/787 (Br_2)$

$(M+Na)^+ = 805/807/809 (Br_2)$

c) 1-[4-amino-N-[[4-[7-(aminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Nr. 312)

Vyroben analogicky s příkladem 1 z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidinu a uhličitanu amonného v přítomnosti TBTU s výtěžkem 40,6 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka R_f 0,8 (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak = 7,5/2,5/0,5 (v/v/v)).

IR (KBr): 1670,3, 1616,3 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 781/783/785 (Br_2)$

$(M+Na)^+ = 803/805/807 (Br_2)$

Odpovídajícím způsobem byly získány:

Z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidinu a ethanolaminu s výtěžkem 34,6 % teorie 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-

pyridinyl)-piperidin (Nr. 313) s $R_f = 0,7$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak = 7,5/2,5/0,5 v/v/v).

IR (KBr): 1662,5, 1618,2 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 825/827/829$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 847/849/851$ (Br_2)

$(M+2H)^{++} = 413/414/415$ (Br_2)

$(M+H+Na)^{++} = 424/425/426$ (Br_2)

Z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidinu a 1-methylpiperazinu s výtěžkem 44,9 % teorie 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl]-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Nr. 430) s $R_f = 0,28$ (mobilní fáze): ethylacetát/methanol/konc. amoniak = 8/1,5/0,3 v/v/v).

IR (KBr): 1618,2 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 864/866/868$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 886/888/890$ (Br_2)

$(M+2H)^{++} = 432/433/434,7$ (Br_2)

Z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidinu a methylamoniumchloridu s výtěžkem 37 % teorie 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methylaminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Nr. 424) s $R_f = 0,49$ (FM1).

IR (KBr): 1662,5, 1622 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 795/797/799$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 817/819/821$ (Br_2)

Z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidinu a uhličitanu amonného s výtěžkem 12 % teorie 1-[4-amino-N-[[4-[7-(aminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pyridiny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin (Nr. 310) s $R_f = 0,7$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak = 7,5/2,5/0,5 (v/v/v)).

IR (KBr): 1670,3, 1618,2 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 787/789/791$ (Br_2)

Z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-7-(hydroxykarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidinu a ethanolaminu s výtěžkem 11,4 % teorie 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin (Nr. 311) s $R_f = 0,65$ (mobilní fáze: dichlormethan/methanol/konc. amoniak = 7,5/2,5/0,5 (v/v/v)).

IR (KBr): 1660,6, 1620,1 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 831/833/835$ (Br_2)

$(M+2H)^+ = 416/417/418$ (Br_2)

$(M+H+\text{Na})^{++} = 427/428/429$ (Br_2)

Příklad 15

4-(1-acetyl-4-piperidiny)-1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-piperidin (Nr. 372)

a) 1-[4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-piperidin

Směs 5,60 g (0,01 mol) 4-amino-3,5-dibrom-N²-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-D-fenylalaninu, 1,35 g (0,01 mol) HOBt,

3,21 g (0,01 mol) TBTU, 1,29 g (0,01 mol) DIEA, 2,68 g (0,01 mol) 4-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-piperidinu a 150 ml tetrahydrofuranu byla míchána 2 hod při pokojové teplotě. Po ukončení reakce bylo přidáno 20 ml diethylaminu a směs byla míchána dalších 18 hod při pokojové teplotě. Reakční směs byla zakoncentrována ve vakuu, zbytek převeden do 200 ml dichlormethanu a postupně promyt vždy 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a byl sušen nad síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla zbyl načervenalý olej, který byl čištěn na chromatografické koloně silikagelu (30 - 60 μ m) s použitím zpočátku dichlormethanu a potom FM4 pro eluci. Získá se v názvu uvedená sloučenina ve formě bezbarvé amorfnní látky s výtěžkem 4,31 g (73,3 % teorie).

IR (KBr): 1687,6 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 586/588/590$ (Br_2)

b) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-piperidin

Vyroben analogicky s příkladem 4 z 1-[4-amino-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidiny]-piperidinu, CDT a 3,4-dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinonu v kvantitativním výtěžku. Bezbarvá amorfnní látka.

IR (KBr): 1676 cm^{-1} (C=O)

MS: $(M+H)^+ = 844/846/848$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 866/868/870$ (Br_2)



c) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin (Nr. 521)

Vyroben analogicky s příkladem A1b), avšak s použitím hydroxidu sodného namísto amoniaku, z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-piperidinyl]-piperidinu působením kyseliny trifluoroctové s výtěžkem 75 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka.

IR (KBr): 1666,4, 1620,1 cm^{-1} (C=O)

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 744/746/748$ (Br_fBr_2)

d) 4-(1-acetyl-4-piperidinyl)-1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-piperidin (Nr 372)

Roztok 0,372 g (0,499 mmol) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidinu a 0,07 g (5,5 mmol) DIEA v 50 ml dichlormethanu byl po kapkách vmísen za vnějšího chlazení ledovou vodou s 0,043 g (5,48 mmol) acetylchloridu a směs byla potom míchána 1 hod při pokojové teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, zbytek rozmíchán s vodou a zfiltrován. Zbytek na filtru byl sušen ve vakuu a čištěn chromatografií na koloně silikagelu (30 - 60 μm) s elucí FM4. Příslušné eluáty byly zakoncentrovány, zbytek rozetřen s diethyletherem a odfiltrován. Získá se 230 mg (58,5 % teorie) bezbarvých krystalů.

IR (KBr): 1622 cm^{-1} (C=O)

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 786/788/790$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 808/810/812$ (Br_2)

Odpovídajícím způsobem byl získán:

1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-benzoyl-4-piperidinyl)-piperidin (Nr. 485)

Bezbarvé krystaly

R_f: 0,74 (FM1)

IR (KBr): 1626, 1668 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 848/850/852 (Br₂)

Příklad 16

1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)-piperidin (Nr. 486)

Roztok 0,372 g (0,499 mmol) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidinu a 0,07 g (5,5 mmol) DIEA v 50 ml dichlormethanu byl za vnějšího chlazení ledovou vodou po kapkách smísen s 0,063 g (5,5 mmol) methansulfonylchloridu a potom byla směs míchána 1 hod při pokojové teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, zbytek rozmíchán s vodou a zfiltrován. Zbytek na filtru byl sušen ve vakuu a čištěn chromatografií na silikagelu (30 - 60 μm) dichlormethan, s použitím nejprve dichlormethanu a potom FM4 jako eluentu. Spojené eluáty byly zakoncentrovány, zbytek rozetřen s diethyletherem a odsát. Získá se 220 mg (53,5 % teorie) bezbarvých krystalů.

IR (KBr): 1668, 1618 cm⁻¹ (C=O)

MS: (M+H)⁺ = 822/824/826 (Br₂)

(M+Na)⁺ = 844/846/848 (Br₂)

(M+K)⁺ = 860/862/864 (Br₂)

Odpovídajícím způsobem byly získány:

(1) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-4-(methylsulfonyloxy)-D-fenylalanyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Nr. 523) s výtěžkem 12 % teorie.

R_f 0,59 (FM1)

IR (KBr): 1628, 1665 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 901/903/905 (Br₂)

(2) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-methylsulfonyl]-4-piperidinyl]-piperidin (Nr. 524) s výtěžkem 12 % teorie.

R_f 0,50 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 823/825/827 (Br₂)

(3) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin)-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1-naftyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)-piperidin (Nr. 668) s výtěžkem 56 % teorie.

R_f 0,70 (FM1)

IR (KBr): 1630, 1666 cm⁻¹ (C=O)

MS: M⁺ = 699

Příklad 17

1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[1-(3-karboxy-1-oxopropyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Nr. 487)

Směs 0,372 g (0,499 mmol) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidinu, 0,11 g (1,1 mmol) anhydridu kyseliny jantarové a 150 ml tetrahydrofuranu byla 1 hod vařena pod

zpětným chladičem. Reakční směs byla ve vakuu zbavena rozpouštědla a zbytek byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (30 - 60 μm) s použitím FM1 pro eluci. Vhodné eluáty byly zakoncentrovány, zbytek rozetřen s diethyletherem a odsát. Získá se 175 mg (41,5 % teorie) bezbarvých krystalů.

IR (KBr): 1668, 1608 cm^{-1} (C=O)

MS: $(\text{M}-\text{H})^- = 842/844/846$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 868/870/872$ (Br_2)

Příklad 18

1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-hexyl-4-piperidiny)-piperidin
(Nr. 488)

Směs 0,372 g (0,499 mmol) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-piperidiny)-piperidinu, 0,05 g (0,499 mmol) hexanal, 0,03 g (0,5 mmol) ledové kyseliny octové a 150 ml tetrahydrofuranu byla 1 hod míchána při pokojové teplotě. Po přidavku 0,116 g (0,52 mmol) 95 % triacetoxyborohydridu sodného byla směs udržována další 2,5 hod při pokojové teplotě. Roztok byl zbaven rozpouštědla ve vakuu, zbytek rozdělen mezi 20 % vodný roztok uhličitanu sodného a dichlormethan, organická fáze sušena nad síranem hořečnatým a odpařena. Zbytek byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (30 - 60 μm) s použitím FM4 pro eluci. Spojené eluáty byly odpařeny, zbytek rozetřen s diethyletherem a odsát. Získá se 100 mg (24,2 % teorie) bezbarvých krystalů.

IR (KBr): 1666, 1620 cm^{-1} (C=O)

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 828/830/832$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 850/852/854$ (Br_2)

Odpovídajícím způsobem byly získány:

(1) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-cyklopropylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Nr. 489) s výtěžkem 23 % teorie.

R_f 0,65 (FM1)

IR (KBr): 1622, 1666 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 798/800/802 (Br₂)

(2) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-ethoxykarbonylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Nr. 493) s výtěžkem 43 % teorie.

R_f 0,72 (FM1)

IR (KBr): 1620, 1666 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 730/732/734 (Br₂)

(3) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-cyklopropylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Nr. 525) s výtěžkem 46,5 % teorie.

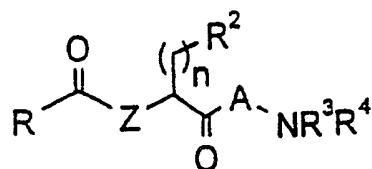
R_f 0,50 (FM1)

IR (KBr): 1622, 1662 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 799/801/803 (Br₂)

Příklad 19

Výroba sloučenin obecného vzorce:



1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-3-ethenyl-D,L-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin (Nr. 532)

Směs 200 mg (3 mmol) 1-[3-brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidinu, 108 mg (0,33 mmol) vinyltributylcín (ALDRICH No. 27143-8), 50 mg tetrakis(trifenyfosfin)-paladia (Merck No. 818193), stopy 2,6-di-terc.-butyl-4-methylfenolu a 10 ml bezvodého toluenu byla 5 hod vařena pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs byla filtrována přes filtr s aktivním uhlím, filtrát byl odpařen ve vakuu. Zbytek byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu s použitím nejprve čistého dichlormethanu a potom směsi methanol/konc. amoniak (9/1 v/v) pro eluci. Spojené eluáty byly důkladně rozetřeny s terc.-butylmethyletherem a odsáty. Získá se 60 mg (32,6 % teorie) bezbarvých krystalů s R_f 0,25 (FM1).

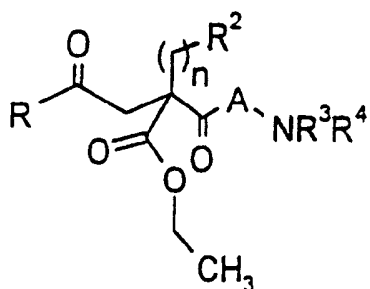
MS: $M^+ = 612$

Analogicky byly vyrobeny (vždy $n = 1$):

Nr.	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Výtě- žek %	MS	Mob. fáze	R _f	IR [cm ⁻¹]
647	N66	CH ₂	AS40	A0	C8	75	EI: $M^+ = 611$	FM1	0,6	(KBr): C=O 1639/1668
648	N66	CH ₂	AS41	A0	C8	56	EI: $M^+ = 647$	FM1	0,7	(KBr): C=O 1639/1668
649	N66	CH ₂	AS42	A0	C8	8	EI: $M^+ = 648$	FM1	0,6	(KBr): C=O 1635/1668
650	N66	CH ₂	AS43	A0	C8	11	EI: $M^+ = 654$	FM1	0,6	(KBr): C=O 1635/1666
651	N66	CH ₂	AS44	A0	C8	84	EI: $M^+ = 637$	FM1	0,6	(KBr): C=O 1633/1664
652	N66	CH ₂	AS45	A0	C8	83	EI: $M^+ = 613$	FM1	0,6	(KBr): C=O 1637/1667

Příklad 20

Výroba sloučenin obecného vzorce:



R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-(ethoxykarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin (Nr. 599)

Vyroben analogicky s příkladem 1 z kyseliny (R,S)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-(ethoxykarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-4-oxobutanové, 4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidinu a TBTU s výtěžkem 10 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s R_f - 0,2 (dichlormethan/methanol/konc. amoniak 90/10/1 v/v/v).

IR (KBr): 1722, 1662, 1637 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 711$

Odpovídajícím způsobem byl získán z kyseliny (R,S)-4-[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-2-(ethoxykarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-9-oxobutanové, 4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidinu a TBTU (R,S)-1-[4-[4-(aminokarbonylamino)-1-piperidinyl]-2-(ethoxykarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin (Nr. 601) s výtěžkem 20 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s R_f = 0,25 (dichlormethan/methanol/konc. amoniak 90/10/1 v/v/v).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 624$

$(M+Na)^+ = 646$

$(M+H+Na)^{++} = 323,8$

Příklad 21

1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-tyrosyl-4-(hydroxykarbonyl)-piperidin (Nr. 211)

Vyroben analogicky s příkladem A38 z 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-tyrosyl-4-(ethoxykarbonyl)-piperidinu a vodného roztoku hydroxidu lithného s výtěžkem 79 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s R_f 0,54 ethylacetát/methanol/ledová kyselina octová 9/1/0,3 v/v/v).

IR (KBr): 1691,5, 1622,0 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M-H)^- = 690/2/4$ (Br_2)

Příklad 22

1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-tyrosyl-4-(4-piperidiny)-piperazin (Nr. 214)

Vyroben analogicky s příkladem A24 z 3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]]karbonyl]-D-tyrosinu, 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-4-(1-piperaziny)piperidinu a TBTU a následnou reakcí získaného meziprojektu s kyselinou trifluorooctovou odpovídajícím způsobem podle příkladu A1b) s výtěžkem 4,2 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s R_f 0,25 (FM1).

IR (KBr): 1624,0 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 732/4/6$ (Br_2)

Příklad 23

(R)-1-[2-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-N-methylamino]-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)-propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin (Nr. 219)

a) 1-(chlorkarbonyl)-4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-piperidin

K roztoku 3,0 g (13,8 mmol) 4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-piperidinu a 2,7 ml (15 mmol) DIEA ve 100 ml toluenu byl přikapáván za vnějšího chlazení ledovou vodou roztok 1,8 ml (14,9 mmol) difosgenu v 15 ml toluenu a směs byla potom udržována ještě 17 hod při pokojové teplotě. Sraženina byla odsáta, důkladně promyta petroletherem a potom rozpuštěna v 50 ml dichlormethanu. Získaný roztok byl dvakrát vytřepán vždy 50 ml 7 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, sušen nad síranem sodným a odpařen ve vakuu. Získá se 3,0 g (78 % teorie) bezbarvé látky s R_f 0,25 (dichlormethan/aceton 9/1 v/v), která byla zpracována bez čištění.

b) (R)-1-[3-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)-2-(N-methylamino)-propyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin

K suspenzi 2,3 g (60 mmol) lithiualuminiumhydridu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu byl přikapáván za míchání a při pokojové teplotě roztok 11,0 g (18,66 mmol) 1-[3,5-dibrom-N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)piperidinu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs byla míchána ještě 15 min při pokojové teplotě a potom vařena 3 hod pod zpětným chladičem. Ochlazená směs byla smíchána s 3 ml 20 % vodného roztoku chloridu amonného, a potom sušena síranem hořečnatým. Směs byla zfiltrována, filtrační koláč promyt celkem 300 ml směsí ethylacetát-methanol (1/1 v/v) a spojené filtráty byly odpařeny ve vakuu. Zbytek

byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu s použitím směsi ethylacetát/methanol (8/2 v/v) pro eluci. Ze spojených frakcí bylo izolováno 1. 2,9 g (31 % teorie) bezbarvé látky s R_f 0,13 (mobilní fáze: methanol), která byla identifikována jako 1-(3,5-dibrom-N-methyl-D-tyrosyl)-4-(1-piperidiny)piperidin:

IR (KBr): $1668,3 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

MS: $M^+ = 501/3/5$ (Br_2)

a

2. 1,8 g (20 % teorie) bezbarvé látky s R_f 0,05 (mobilní fáze: methanol), která byla identifikována jako hledaná sloučenina:

ESI-MS: $(M+H)^+ = 488/490/492$ (Br_2)

$(M+2H)^{++} = 244/245/246,5$ (Br_2)

c) (R)-1-[2-[N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-N-methylamino]-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)-propyl]-4-(1-piperidiny)piperidin (Nr. 219)

Ke směsi 0,9 g (1,84 mmol) (R)-1-[3-[3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)-2-(N-methylaminopropyl)-4-(1-piperidiny)piperidinu a 0,65 ml (3,7 mmol) DIEA ve směsi 30 ml tetrahydrofuranu a 20 ml dimethylformamidu byl přikapáván roztok 0,57 g (2,02 mmol) 1-(chlorkarbonyl)-4-(1,3-dihydro-2(2N)-oxobenzimidazol-1-yl)-piperidinu ve 30 ml dimethylformamidu. Směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě a odpařena ve vakuu. Zbytek byl smísen s 300 ml směsi tetrahydrofuran-ethylacetát (1/1 v/v) a získaný roztok dvakrát vytřepán vždy 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, sušen nad síranem sodným a odpařen ve vakuu. Zbytek byl čištěn na silikagelu chromatografií na koloně s použitím směsi dichlormethan/methanol (8,5/1,5 v/v) pro eluci. Ze spojených frakcí bylo izolováno 390 mg (29 % teorie) bezbarvé látky

s R_f 0,46 (dichlormethan/cyklohexan/methanol/konc. amoniak 75/15/15/2 v/v/v/v).

IR (KBr): 1695,3, 1624,0 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 731/3/5$ (Br_2)

Příklad 24

1-[3,5-dibrom-N-[[4-[5-[(4-morfolinyl)karbonyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Nr. 223)

K roztoku 400 mg (0,5 mmol) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(hydroxykarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidinu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo při pokojové teplotě přidáno 100 mg (0,6 mmol), N,N'-karbonnyldiimidazolu, směs byla potom zahřívána 30 min na 50 °C a bylo přidáno 90 mg (1 mmol) morfolinu. Po 2 hod zahřívání na 50 až 60 °C bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na koloně silikagelu (30 - 60 μm) s použitím nejprve dichlormethanu, potom směsi dichlormethan/methanol 9/1 (v/v), a nakonec směsi dichlormethan/methanol/konc. amoniak 9/1/0,2 (v/v/v) jako eluentů. Ze spojených eluátů bylo získáno 250 mg (60 % teorie) amorfni bezbarvé látky.

IR (KBr): 1712,7, 1625,9 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 838/840/842$ (Br_2)

$(M+2H)^{++} = 419/420/421,5$ (Br_2)

Odpovídajícím způsobem byl získán:

Z 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(hydroxykarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidinu, 1-methylpiperazinu a N,N'-karbonnyldiimidazolu 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl]-1,3-dihydro-

2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Nr. 224) s výtěžkem 52 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka.

IR (KBr): 1710,8, 1625,9 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 851/853/855$ (Br_2)

$(\text{M}+2\text{H})^{++} = 426/427/428$ (Br_2)

Příklad 25

1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[1-(karboxymethyl)-4-piperidiny]piperidin (Nr.494)

Vyroben analogicky s příkladem A37, tetrahydrofuran namísto methanolu, z 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]4-[1-(ethoxykarbonylmethyl)-4-piperidiny]piperidinu s výtěžkem 51 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka.

ESI-MS: $(\text{M}-\text{H})^- = 800/802/804$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{H})^+ = 802/804/806$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 824/826/828$ (Br_2)

Příklad 26

1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(hydroxykarbonylmethyl)-4-piperidiny]piperidin (Nr. 526)

Vyroben analogicky s příkladem 18 z 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidiny]piperidinu, ethylesteru kyseliny glyoxylové a triacetoxymorhydridu sodného a následným zmýdelněním jako meziprojektu získaného, ale necharakterizovaného 1-[3,5-dibrom-N-

[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]karbonyl]-D-tyrosyl)-4-[1-(ethoxykarbonylmethyl)-4-piperidiny]-piperidinu hydroxidem sodným odpovídajícím způsobem podle příkladu A55. Získala se bezbarvá amorfnní látka s výtěžkem 35 % teorie.

IR (KBr): 1625,9 široký cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 803/805/807$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 825/827/829$ (Br_2)

Příklad 27

1-[4-amino-N-[(4-amino-1-piperidiny]karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin (Nr. 564)

Ke směsi 930 mg (1,48 mmol) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-piperidiny]karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidinu, 1143 mg (14,8 mmol) octanu amonného (Merck No. 1115) a 30 ml bezvodého methanolu bylo přidáno za míchání a při pokojové teplotě 653 mg (10,4 mmol) 95 % kyanoborohydridu sodného (Aldrich 15.615-9) a směs byla míchána přes noc. Roztok byl upraven koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na $\text{pH} \leq 2$ a odpařen ve vakuu. Zbytek byl převeden do vody a zalkalizován 40 % hydroxidem sodným. Směs byla opakovaně extrahována dichlormethanem, spojené extrakty sušeny nad síranem sodným a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl čištěn chromatografií na koloně 100 g silikagelu (Amicon, 35 - 70 μm) s použitím směsi dichlormethan/methanol/konc. amoniak (60/40/5 v/v/v) jako eluentu. Ze spojených frakcí bylo izolováno 250 mg (27 % teorie) požadované látky jako bezbarvého amorfnního produktu s R_f 0,15 (dichlormethan/methanol/konc. amoniak 50/50/0,5 v/v/v).

IR (KBr): 1618 široký cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 627/629/631$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 649/651/653$ (Br_2)

$$(M+2H)^{++} = 314/315/316 (Br_2)$$

Příklad 28

(R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-)hydroxykarbonylmethyl]-piperidin (Nr. 596)

Vyroben analogicky s příkladem A55 z (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,4-dichlorfenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(ethoxykarbonylmethyl)piperidinu zmýdlením hydroxidem sodným s výtěžkem 86 % teorie. Bezbarvá amorfnní látka s R_f 0,76 (ethylacetát/methanol/ledová kyselina octová 70/30/1 v/v/v).

IR (KBr): 1716, 1635 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M-H)^- = 613/615/617 (Cl_2)$

$(M+H)^+ = 615/617/619 (Cl_2)$

$(M+Na)^+ = 637/639/641 (Cl_2)$

Příklad 29

1-[N-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin (Nr. 632)

K roztoku 1,6 g (2,68 mmol) 1-[3-kyan-N-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]karbonyl]-D,L-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidinu ve 400 ml toluenu bylo přidáno 8,5 g (35 mmol) azidu tributylcíničitého- (Synthesis 1976, 330) a směs byla vařena 4 dny pod zpětným chladičem. Po oddělení rozpouštědla získaný zbytek byl rozmíchán s ethylacetátem, získaná sraženina byla odsáta a čištěna chromatografií na koloně silikagelu s použitím směsi FM1 jako eluentu. Obvyklým dalším zpracováním bylo získáno 400 mg (24 % teorie) bezbarvých krystalů s R_f 0,2 (FM1).

IR (KBr): 1653 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 641$

$(M+Na)^+ = 663$

Následující příklady popisují výrobu farmaceutických forem, které obsahují jako účinnou látku libovolnou sloučeninu vzorce I.

Příklad I

Kapsle pro inhalaci prášku s 1 mg účinné látky

Složení:

1 kapsle pro inhalaci prášku obsahuje:

Účinná látka	1,0 mg
Laktóza	20,0 mg
Tvrdé želatinové kapsle	<u>50,0 mg</u>
	71,0 mg

Způsob výroby

Účinná látka se mele na velikost zrna nutnou pro inhalaci. Rozemletá účinná látka se rovnoměrně smísí s laktózou. Směs se plní do tvrdých želatinových kapslí.

Příklad II

Inhalační roztok pro přístroj Respimat® s 1 mg účinné látky

Složení:

1 zdvih obsahuje:

Účinná látka	1,0 mg
Benzalkoniumchlorid	0,0002 mg
Dinatriumedetát	0,0075 mg
Čištěná voda do	15,0 μl

Způsob výroby:

Účinná látka a benzalkoniumchlorid se rozpustí ve vodě a plní do kartuší Respimat®.

Příklad III

Inhalační roztok pro nebulizátor s 1 mg účinné látky

Složení:

1 lahvička obsahuje:

Účinná látka	0,1 g
Chlorid sodný	0,18 g
Benzalkoniumchlorid	0,002 g
Čištěná voda do	20,0 ml

Způsob výroby:

Účinná látka, chlorid sodný a benzalkoniumchlorid se rozpustí ve vodě.

Příklad IV

Dávkovací aerosol s hnacím plynem s 1 mg účinné látky

Složení:

1 zdvih obsahuje:

Účinná látka	1,0 mg
Lecitin	0,1 %
Hnací plyn do	50,0 µl

Způsob výroby:

Mikronizovaná účinná látka se homogenně suspenduje ve směsi lecitinu a hnacího plynu. Suspenze se plní do tlakového zásobníku s dávkovacím ventilem.

Příklad V

Nosní sprej s 1 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	1,0 mg
Chlorid sodný	0,9 mg
Benzalkoniumchlorid	0,025 mg
Dinatriumedetát	0,05 mg
Voda čištěná do	0,1 ml

Způsob výroby:

Účinná látka a pomocné látky se rozpustí ve vodě a plní do odpovídajícího zásobníku.

Příklad VI

Injekční roztok s 5 mg účinné látky na 5 ml

Složení:

Účinná látka	5 mg
Glukóza	250 mg
Lidský sérový albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Voda pro injekce do	5 ml

Způsob výroby:

Glykofurol a glukóza se rozpustí ve vodě pro injekce; přidá se lidský sérový albumin; po zahřátí se rozpustí účinná látka; roztok se doplní na požadovaný objem vodou pro injekce; plní se pod dusíkem do ampulí.

Příklad VII

Injekční roztok se 100 mg účinné látky na 20 ml

Složení:

Účinná látka	100 mg
Dihydrogenfosforečnan draselný = KH_2PO_4	12 mg
Hydrogenfosforečnan sodný = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
Chlorid sodný	180 mg
Lidský sérový albumin	50 mg
Polysorbát 80	20 mg
Voda pro injekce do	20 ml

Způsob výroby:

Polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný a hydrogenfosforečnan sodný se rozpustí ve vodě pro injekce; přidá se lidský sérový albumin; po zahřátí se rozpustí účinná látka; roztok se doplní na požadovaný objem vodou pro injekce; plní se do ampulí.

Příklad VIII

Lyofilizát s 10 mg účinné látky

Složení

Účinná látka	10 mg
Manitol	300 mg

Lidský sérový albumin

20 mg

Způsob výroby

Manitol se rozpustí ve vodě pro injekce; přidá se lidský sérový albumin; po zahřátí se rozpustí účinná látka; roztok se doplní na požadovaný objem vodou pro injekce; plní do ampulí; provede se lyofilizace.

Rozpouštědla pro lyofilizát:

Polysorbát 80 = Tween 80	20 mg
Manitol	200 mg
Voda pro injekce do	10 ml

Způsob výroby

Polysorbát 80 a manitol se rozpustí ve vodě pro injekce a plní do ampulí.

Příklad IX

Tablety s 20 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	20 mg
Laktóza	120 mg
Kukuřičný škrob	40 mg
Stearan hořečnatý	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Způsob výroby:

Účinná látka, laktóza a kukuřičný škrob se rovnoměrně promísí; provede se granulace s vodným roztokem povidonu; granule se smísí

se stearanem hořečnatým; v tabletovacím lisu se lisuje na hmotnost tablet 200 mg.

Příklad X

Kapsle s 20 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	20 mg
Kukuřičný škrob	80 mg
Vysoce disperzní kyselina křemičitá	5 mg
Stearan hořečnatý	2,5 mg

Způsob výroby:

Účinná látka, kukuřičný škrob a kyselina křemičitá se rovnoměrně promísí; přimíchá se stearan hořečnatý; směs se plní na plnicím stroji do tvrdých želatinových kapslí velikosti 3.

Příklad XI

Čípky s 50 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	50 mg
Tvrdý tuk (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Způsob výroby

Tvrdý tuk se roztaví při ca 38 °C; s roztaveným tvrdým tukem se homogenně disperguje účinná látka; po ochlazení na ca 35 °C se směs nalévá do předchlazených forem.

Příklad XII

Vodný roztok pro nosní aplikaci s 10 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	10,00 mg
Kyselina chlorovodíková v množství pro vytvoření neutrální soli	
Methylester kyseliny parahydroxybenzoové (PHB)	0,01 mg
Propylester kyseliny parahydroxybenzoové (PHB)	0,005 mg
Voda čištěná do	1,0 ml

Způsob výroby:

Účinná látka se rozpustí v čištěné vodě; přidává se kyselina chlorovodíková až do vyčerení roztoku; přidá se PHB-methyl a propylester; roztok se doplní čištěnou vodou na požadovaný objem; roztok se sterilně filtruje a plní do odpovídajících zásobníků.

Příklad XIII

Vodný roztok pro nosní aplikaci s 5 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	5 mg
1,2-propandiol	300 mg
Hydroxyethylcelulóza	5 mg
Kyselina sorbová	1 mg
Voda čištěná do	1 ml

Způsob výroby:

Účinná látka se rozpustí v 1,2-propandiolu; připraví se roztok hydroxyethylcelulózy v čištěné vodě s obsahem kyseliny sorbové a

přidá se k roztoku účinné látky; roztok se sterilně filtruje a plní do odpovídajících zásobníků..

Příklad XIV

Vodný roztok pro intravenózní aplikaci s 5 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	5 mg
1,2-propandiol	300 mg
Manitol	50 mg
Voda pro injekce do	1 ml

Způsob výroby:

Účinná látka se rozpustí v 1,2-propandiolu; roztok se doplní na téměř požadovaný objem vodou pro injekce; přidá se manitol a roztok se doplní na požadovaný objem vodou pro injekce; roztok se sterilně filtruje, plní do jednotlivých nádobek a autoklávuje.

Příklad XV

Lipozomální formulace pro intravenózní injekci se 7,5 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	7,5 mg
Vaječný lecitin, např. Lipoid E 80	100,0 mg
Cholesterol	50,0 mg
Glycerol	50,0 mg
Voda pro injekce do	1,0 ml

Způsob výroby:

Účinná látka se rozpustí ve směsi lecitinu a cholesterolu; roztok se přidá ke směsi glycerinu a vody pro injekce a vysokotlakou homogenizací nebo mikrofluidizací se homogenizuje; získaný lipozomální přípravek se plní za aseptických podmínek do vhodných nádobek..

Příklad XVI

Suspenze pro nosní aplikaci s 20 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	20,0 mg
Karboxymethylcelulóza (CMC)	20,0 mg
Pufr dihydrogenfosforečnan sodný/ hydrogenfosforečnan sodný pH 6,8	q.s.
Chlorid sodný	8,0 mg
Methylester kyseliny parahydroxybenzoové	0,01 mg
Propylester kyseliny parahydroxybenzoové	0,003 mg
Voda čištěná do	1,0 ml

Způsob výroby:

Účinná látka se suspenduje ve vodném roztoku karboxymethylcelulózy; k suspenzi se postupně přidají další složky a směs se čištěnou vodou na požadovaný objem.

Příklad XVII

Vodný roztok pro subkutánní aplikaci s 10 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	10,0 mg
--------------	---------

Pufr dihydrogenfosforečnan sodný/	
hydrogenfosforečnan sodný	q.s.. ad pH 7,0
Chlorid sodný	4,0 mg
Voda pro injekce do	0,5 ml

Způsob výroby:

Účinná látka se rozpustí ve fosfátovém pufru, po přidavku chloridu sodného se roztok doplní na požadovaný objem. Roztok se sterilně filtruje a po rozplnění do vhodných nádobek autoklávuje.

Příklad XVIII

Vodná suspenze pro subkutánní aplikaci s 5 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka	5,0 mg
Polysorbát	80 0,5 mg
Voda pro injekce	0,5 ml

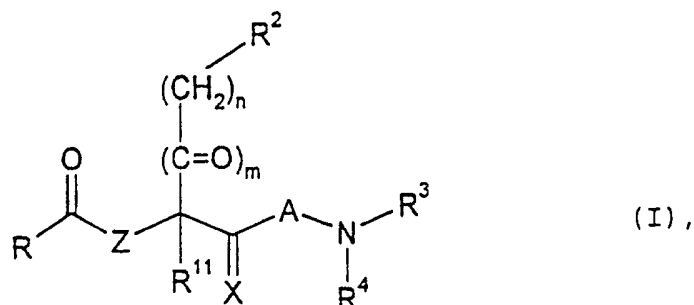
Způsob výroby:

Účinná látka se suspenduje v roztoku polysorbátu 80 a vhodným způsobem dispergace (např. mletím za mokra, vysokotlakou homogenizací, mikrofluidizací apod.) upraví na velikost zrna ca 1 µm. Suspenze se plní za aseptických podmínek do odpovídajících nádobek.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Modifikované aminokyseliny obecného vzorce



kde

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou se 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl, 2-naftyl nebo bifenylyl,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být mono- nebo disubstituovány vždy v poloze 4- a/nebo 5- nebo v poloze 5- a/nebo 6- nižšími alkylovými skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem, skupinami fenylyl-, bifenylyl-, pyridinyl-,

diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom uhlíku připojeným 5-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry nebo vedle atomu dusíku obsahuje další atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo přes atom uhlíku připojeným 6-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje 2 nebo 3 atomy dusíku,

přičemž jak na uvedené 5-členné, tak i na 6-členné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina, a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atome uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

popřípadě na atomu dusíku alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethyllovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, 1-naftylovou, 2-naftylovou nebo bifenylylovou skupinou,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-

oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

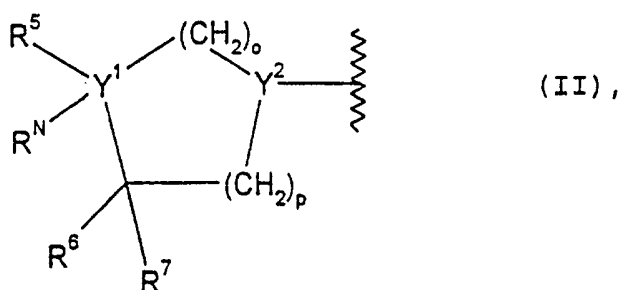
přes atom uhlíku připojeným 5-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

přes atom uhlíku připojeným 6-členným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na pětičlenné, tak i na šestičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousedící atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylových skupin a alkylaminových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl, cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-

1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)-karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfiny- nebo trifluormethylsulfonyl, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino mohou být samy navíc ve fenylové části substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu a alkylovou, trifluormethylovou, aminovou nebo acetylaminovou skupinou,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

p znamená 1 nebo 2,

o znamená 2 nebo 3, nebo pokud Y^1 a Y^2 nejsou současně atomy dusíku, také číslo 1,

Y^1 znamená atom dusíku, pokud R^5 představuje volný elektronový pár, nebo atom uhlíku,

Y^2 znamená atom dusíku nebo skupinu $>CH-$,

R^5 znamená volný elektronový pár, jestliže Y^1 znamená atom dusíku, nebo atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu hydroxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, fenylmethyl- nebo fenyl-, jestliže Y^1 znamená atom uhlíku,

R^6 znamená atom vodíku nebo pokud Y^1 není atom dusíku, také spolu s R^5 další vazbu,

R^7 znamená atom vodíku, nebo pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu spolu znamenají další vazbu, také spolu s R^N 1,4-butadienylenovou skupinu,

R^N znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být v poloze ω

mono- nebo disubstituována skupinou cykloalkyl s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl-, hydroxy-, alkoxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, piperidinyl-, morfolinyl-, pyrrolidinyl-, hexahydro-1H-1-azepinyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, acetylamino-, kyano-, aminokarbonylamino- nebo alkylaminokarbonylamino- nebo skupinou fenyl-, pyridinyl- nebo diazinyl, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo různé,

cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinu fenyl-, pyridinyl-, kyano-, amino-, benzoylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, alkoxykarbonyl-, fenylalkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, dialkylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, fenylamino-karbonylamino-, [fenyl(alkylamino)]-karbonylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, benzoylaminokarbonylamino-, fenylalkylaminokarbonylamino-, pyridinylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(aminokarbonyl)-aminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(pyridinyl)-N(aminokarbonyl)amino-, N-(pyridinyl)-N-(alkylaminokarbonyl)amino-, fenylamino-, pyridinylamino-, 4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl- nebo diazinylamino-,

nasycený, jednou nebo dvakrát nenasycený 5- až 7-členný aza-, diaza-, triaza-, oxaza-, thiaza-, thiadiaza- nebo S,S-dioxido-thiadiaza-heterocykl,

příčemž uvedené heterocykly jsou připojeny přes atom uhlíku nebo dusíku a

mohou obsahovat jednu nebo dvě karbonylové skupiny sousedící s atomem dusíku,

mohou být substituovány na jednom z atomů dusíku skupinou alkyl-, alkanoyl-, aroyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl,

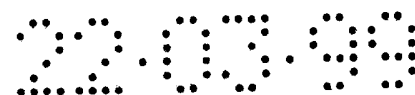
mohou být substituovány na jednom nebo dvou atomech uhlíku rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinou, skupinou fenyl-, fenylmethyl-, naftyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrol-yl-, 1,3-oxazol-yl-, 1,3-thiazol-yl-, izoxazol-yl-, pyrazol-yl-, 1-methylpyrazol-yl-, imidazol-yl- nebo 1-methylimidazol-yl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

a přičemž s výše uvedenými heterocykly může být přes dva sousední atomy uhlíku navíc připojena alkylenová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku nebo může být olefinická dvojná vazba některého z výše uvedených nenasycených heterocyklů kondenzována s benzenovým, pyridinovým, diazinovým, 1,3-oxazolovým, thiofenovým, furanovým, thiazolovým, pyrrolovým, N-methylpyrrolovým, chinolinovým, imidazolovým nebo N-methylimidazolovým kruhem,

nebo, pokud Y^1 není atom dusíku, a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, R^N spolu s R^7 představují 1,4-butadienylenovou skupinu,

nebo pokud Y^1 znamená atom uhlíku, R^N spolu s R^5 a spolu s Y^1 znamenají karbonylovou skupinu nebo nasycený nebo jednou nenasycený 5- nebo 6-členný 1,3-diaza-heterocykl, který popřípadě obsahuje v kruhu jednu nebo dvě karbonylové skupiny, a pokud je nenasycený, může být na dvojně vazbě také benzokondenzován, a substituován na jednom z atomů dusíku skupinou methyl-, amino-, karbonyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl,

přičemž ve zbytcích označených R^5 , R^7 a R^N obsažené skupiny fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl- a benzo-, thieno-, pyrido- a diazinokondenzované heterocykly v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl, cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, nitro-, alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, alkylsulfonylamino-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamo-, propionylamo-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamo-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, hydroxy-alkylaminokarbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1-azepinyl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, methylenedioxy-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminoalkyl-, alkylaminokarbonylamino-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a výše uvedené skupiny benzoyl-,



benzoylamino-, benzoylaminokarbonylamino- a benzoylmethylamino- mohou být samy navíc substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu a skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino, a alkylové skupiny obsažené ve výše uvedených zbytcích mohou obsahovat 1 až 5 atomů uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

X znamená atom kyslíku nebo 2 atomy vodíku,

Z znamená methylenovou skupinu nebo skupinu $-NR^1$ -, ve které

R^1 znamená atom vodíku, skupinu alkyl- nebo fenylalkyl-,

R^{11} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu dohromady s 2 až 4 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinu,

n znamená 1 nebo 2 nebo pokud m znamená 1, také $n = 0$,

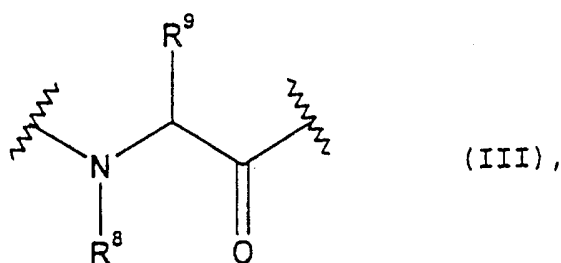
m znamená 0 nebo 1,

R^2 znamená skupinu fenyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1H-indol-3-yl-, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 2-thienyl-, 3-thienyl-, thiazolyl-, 1H-indazol-3-yl-, 1-methyl-1H-indazol-3-yl-, benzo[b]fur-3-yl-, benzo[b]thien-3-yl-, pyridinyl-, chinoliny- nebo izochinoliny-

přičemž uvedené aromatické a heteroaromatické zbytky mohou být v uhlíkové kostře navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, rozvětvenými nebo nerozvětvenými alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, fenylalkylovými skupinami, skupinami alkenyl-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxyalkyl-, alkoxykarbonyl-, karboxy-, dialkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkoxy-, hydroxy-, nitro-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-,

benzoylmethylamino-, methylsulfonyloxy-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, alkanoyl-, kyano-, tetrazolyl-, fenyl-, pyridinyl-, thiazolyl-, furyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl, benzoylamino a benzoylmethylamino mohou být samy ve fenylové části navíc substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu a skupinou alkyl, trifluormethyl, amino nebo acetylamino,

A znamená vazbu nebo dvojmocný zbytek připojený přes skupinu -CX- ke skupině NR^3R^4 - vzorce



kde

R^8 a R^9 znamenají spolu n-propylenovou skupinu nebo

R^8 znamená atom vodíku, alkylový nebo fenyalkylový zbytek a

R^9 znamená atom vodíku nebo rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která pokud je nerozvětvená, může být substituovaná v poloze ω skupinami hydroxy-, merkapto-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, 1-azetidiny-, 1-pyrrolidiny-, 1-piperidiny-, hexahydro-1-azepiny-, methylthio-, hydroxykarbonyl-, aminokarbonyl-, aminoimino-methylamino-, aminokarbonylamino-, fenyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo pyridinyl-, přičemž uvedené heterocyklické, fenylové a naftylové skupiny mohou být samy mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-,

amino-, acetylamino-, aminokarbonyl-, kyano-, trifluormethoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, a přičemž ve skupinách uvedených pro R^9 obsažené skupiny hydroxy-, merkpto-, amino-, guanidino-, indolyl- a imidazolyl- mohou být substituovány ochrannými skupinami běžnými v chemii peptidů, s výhodou skupinou acetyl-, benzyloxykarbonyl- nebo terc.-butyloxykarbonyl-,

R^3 znamená atom vodíku,

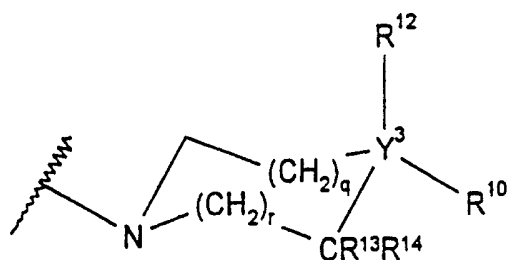
alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω skupinou cyklohexyl-, fenyln-, pyridinyl-, diazinyl-, hydroxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, karboxy-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, acetylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl-, 4-(1-piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-morfolinyl-, hexahydro-1H-1-azepinyl-, [bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-alkyl-1-piperazinyl- nebo 4-(ω -hydroxyalkyl)-1-piperazinyl-,

fenylovou nebo pyridinylovou skupinu,

přičemž výše uvedené heterocyklické zbytky a fenylové skupiny mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány na uhlíkové kostře atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl-, kyano-, methylsulfonyloxy-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě fenylovou nebo pyridinylovou skupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo

R^3 a R^4 spolu s přítomným atomem dusíku znamenají zbytek obecného vzorce



(IV),

kde

Y^3 znamená atom uhlíku, nebo jestliže R^{12} znamená volný elektronový pár, také atom dusíku,

r je číslo 0, 1 nebo 2,

q je číslo 0, 1 nebo 2,

R^{10} znamená atom vodíku, skupinu amino-, alkylamino-, dialkylamino-, alkyl-, cykloalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, aminoiminomethyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, cykloalkylaminokarbonylamino-, fenylaminokarbonylamino-, aminokarbonylalkyl-, aminokarbonylaminoalkyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxyalkyl- nebo karboxy-

skupinu fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, pyridinylkarbonyl- nebo fenylkarbonyl-, která může být vždy na uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituována atomy fluoru, chloru nebo bromu a skupinami alkyl-, alkoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamo-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminomethyl-, kyano-, karboxy-, karbalkoxy-, karboxyalkyl-, karbalkoxyalkyl-, alkanoyl-, ω -(dialkylamino)-alkanoyl-, ω -(dialkylamino)alkyl-, ω -(dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω -(karboxy)alkanoyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom dusíku navázanou skupinu 1,3-dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-dioxypyrimidinyl- nebo 3,4-dihydro-

2(1H)-oxopyrimidinyl-, které mohou být vždy substituovány fenylovou skupinou nebo na dvojné vazbě kondenzovány s benzenovým, pyridinovým nebo diazinovým kruhem,

skupinu 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-,

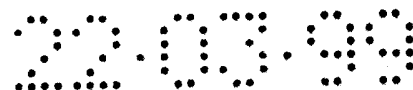
4- až 10-člennou azacykloalkylovou skupinu, 5- až 10-člennou skupinu oxaza-, thiaza- nebo diazacykloalkyl-, nebo 6- až 10-člennou skupinu azabicykloalkyl-,

příčemž výše uvedené mono- a bicycklické heterocykly jsou navázány přes atom dusíku nebo uhlíku a

mohou být substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, skupinou alkanoyl-, dialkylamino-, fenyلكarbonyl-, pyridinylkarbonyl-, karboxyalkanoyl-, karboxyalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, alkylsulfonyl-, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkyl-, a popřípadě v kruhu alkylsubstituovanou skupinou cykloalkylkarbonyl-, azacykloalkylkarbonyl-, diazacykloalkylkarbonyl- nebo oxazacykloalkylkarbonyl-,

příčemž alicyklické části těchto substituentů jsou 3 až 10-členné a heteroalicycklické části jsou vždy 4 až 10-členné a

výše uvedené fenylové a pyridinylové zbytky mohou být samy mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu a skupinami alkyl-, alkoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamo-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminomethyl-, kyano-, karboxy-, karbalkoxy-, karboxyalkyl-, karbalkoxyalkyl-, alkanoyl-, ω-(dialkylamino)alkanoyl-, ω-(karboxy)alkanoyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethyl-



sulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, nebo

R^{10} spolu s R^{12} a Y^3 tvoří 4- až 7-členný cykloalifatický kruh, ve kterém může být nahrazena methylenová skupina skupinou -NH- nebo -N(alkyl)-,

přičemž atom vodíku navázaný na atom dusíku uvnitř skupiny R^{10} může být nahrazen ochrannou skupinou,

R^{12} znamená atom vodíku ,

alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž nerozvětvený alkylový zbytek může být substituován v poloze ω skupinou fenylní-, pyridinyl-, diazinyl-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl-, 4-methyl-1-piperazinyl-, 4-morfolinyl- nebo hexahydro-1H-1-azepinyl-,

nebo jestliže Y^3 znamená atom vodíku, skupinu alkoxykarbonyl-, kyano- nebo aminokarbonyl- nebo volný elektronový pár, a

R^{13} a R^{14} znamenají vždy atom vodíku, nebo

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík, přičemž R^{10} je jak definováno výše a R^{13} znamená atom vodíku, nebo

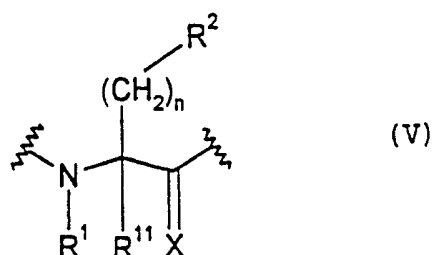
pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík a R^{10} spolu s R^{13} a přítomnou dvojnou vazbou znamená částečně hydrogenovaný nebo aromatický pěti až sedmičlenný, mono nebo bicyklický karbocykl nebo heterocykl,

přičemž všechny výše uvedené alkylové a alkoxylové skupiny a uvnitř jiných uvedených zbytků přítomné alkylové skupiny mohou obsahovat jeden až sedm atomů uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

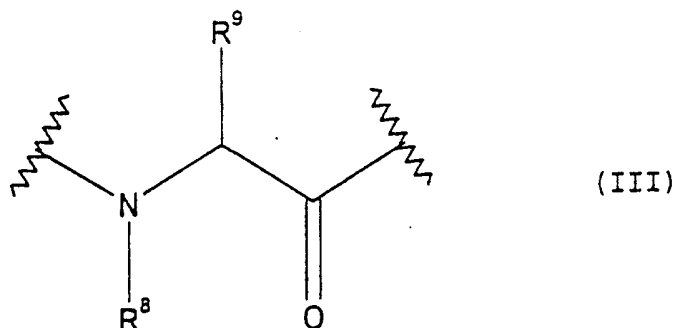
všechny výše uvedené cykloalkylové skupiny, stejně jako uvnitř jiných uvedených zbytků přítomné cykloalkylové skupiny mohou obsahovat 5 až 10 atomů uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery, jejich směsi a jejich soli.

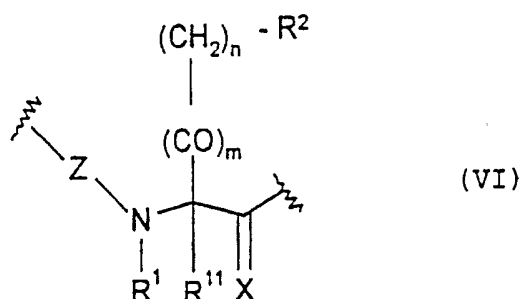
2. Modifikované aminokyseliny obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých je parciální aminokyselinová struktura vzorce



v konfiguraci D-, popř. (R)-, a co se týče ve zbytku A popřípadě přítomné parciální aminokyselinové struktury vzorce



v konfiguraci L-, popř. (S)-, nebo ve kterých je parciální struktura vzorce



prostorově vystavěna analogicky s parciální strukturou vzorce V v konfiguraci (R)-.

3. Modifikované aminokyseliny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 nebo 2, ve kterých

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být vždy v poloze 4- a/nebo 5- nebo v poloze 5- a/nebo 6- mono- nebo disubstituovány nižšími přímými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami, skupinami fenylyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl- a substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom uhlíku připojeným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku,

příčemž atom dusíku iminoskupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo přes atom uhlíku připojeným šestičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje jeden nebo dva atomy uhlíku,

příčemž jak na pětičlenné, tak i na šestičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být připojena vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navázány také přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

nebo popřípadě na atomu dusíku alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou s 4 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl,

3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxo-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

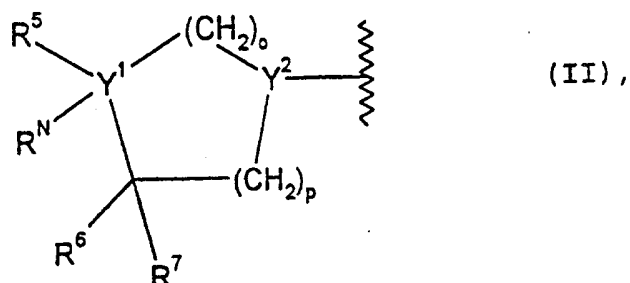
přes atom uhlíku připojeným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo přes atom uhlíku připojený 6-členný heteroaromatický kruh, který obsahuje 1 nebo 2 atomy dusíku, přičemž jak na pětičlenných, tak i na šestičlenných heteroaromatických monocyklických kruzích může být připojena vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicycklické heteroaromatické kruhy mohou být navázány také přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylových a alkylaminových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicycklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a

22.03.99

benzoylmethylamino- mohou být samy navíc substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-,
nebo zbytek vzorce



ve kterém

p znamená 1 nebo 2,

o znamená 2 nebo, pokud nejsou Y^1 a Y^2 současně atomy dusíku, znamená také 1,

Y^1 znamená atom dusíku, jestliže R^5 je volný elektronový pár, nebo atom uhlíku,

Y^2 znamená atom dusíku nebo skupinu $>CH-$,

R^5 znamená volný elektronový pár, jestliže Y^1 je atom dusíku, nebo atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy vodíku, skupinu hydroxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, fenylmethyl- nebo fenyl-, jestliže Y^1 znamená atom uhlíku,

R^6 znamená atom vodíku nebo, pokud Y^1 není atom dusíku, také spolu s R^5 další vazbu,

R^7 znamená atom vodíku nebo, pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, také spolu s R^N 1,4-butadienylenovou skupinu,

R^N znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být v poloze ω

monosubstituována cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl-, hydroxy-, alkoxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, piperidiny-, morfoliny-, pyrrolidiny-, hexahydro-1H-1-azepiny-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, acetylamo-, kyano-, aminokarbonylamino- nebo alkylaminokarbonylamino- nebo mono- nebo disubstituována skupinami fenyl-, pyridiny- nebo diaziny-, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo různé,

skupinu cyklohexyl-, fenyl-, pyridiny-, kyano-, amino-, benzoylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, alkoxykarbonyl-, fenylalkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, dialkylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, fenylaminokarbonylamino-, [N-fenyl(alkylamino)]karbonylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, benzoylaminokarbonylamino-, fenylalkylaminokarbonylamino-, pyridinyaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(aminokarbonylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(pyridiny)-N-(aminokarbonyl)amino-, N-(pyridiny)-N-(alkylaminokarbonyl)amino-, fenylamino-, pyridinyamino-, diazinylamino- nebo 4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny-, nasycený, jednou nebo dvakrát nenasycený 5- až 7-členný heteroacykl aza-, diaza-, triaza-, oxaza-, thiaza-, thiadiaza- nebo S,S-dioxidothiadiaza-,

přičemž výše uvedené heterocykly mohou být připojeny přes atom uhlíku nebo dusíku a

mohou obsahovat jednu nebo dvě karbonylové skupiny sousedící s atomem dusíku,

na atomu dusíku mohou být substituovány skupinou alkyl-, alkanoyl-, aroyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl-,

na jednom nebo dvou atomech uhlíku mohou být substituovány rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinou, skupinou fenyl-, fenylmethyl-, naftyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

a přičemž na uvedené heterocykly může být navázána přes dva sousední atomy uhlíku navíc alkylenová skupina s 3 až 4 atomy uhlíku nebo může být jedna olefinická dvojná vazba uvedených nenasycených heterocyklů kondenzována s benzenovým, pyridinovým, diazinovým, 1,3-oxazolovým, thiofenovým, furanovým, thiazolovým, pyrrolovým, N-methylpyrrolovým, chinolinovým, imidazolovým nebo N-methylimidazolovým kruhem,

nebo, pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, R^N spolu s R^7 znamená také 1,4-butadienylenovou skupinu, nebo,

pokud Y^1 znamená atom uhlíku, R^N spolu s R^5 včetně Y^1 znamená také karbonylovou skupinu nebo nasycený nebo jednou nenasycený 5- nebo 6-členný 1,3-diazaheterocykl, který obsahuje jednu nebo dvě karbonylové skupiny sousedící s atomem dusíku, a pokud je nenasycený, může být na dvojně vazbě také benzokondenzovaný a na atomu dusíku může být substituován skupinou methyl-, aminokarbonyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl-,

příčemž ve zbytcích uváděných jako R^5 , R^7 a R^N obsažené skupiny fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-methylpyrazolyl-, imidazolyl nebo 1-methylimidazolyl- a benzo-, thieno-, pyrido- a diazinokondenzované heterocykly mohou být v uhlíkové kostře navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 4 až 7 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, alkylsulfonylamino-, fenyl, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, hydroxyalkylaminokarbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1-azepinyl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, methylen-dioxy-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminoalkyl-, alkylaminokarbonylamino-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, a v uvedených zbytcích obsažené alkylové skupiny mohou obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

X znamená atom kyslíku nebo 2 atomy vodíku,

Z znamená methylenovou skupinu nebo skupinu $-NR^1$, ve které

R^1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku

R^{11} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 4 atomy uhlíku,

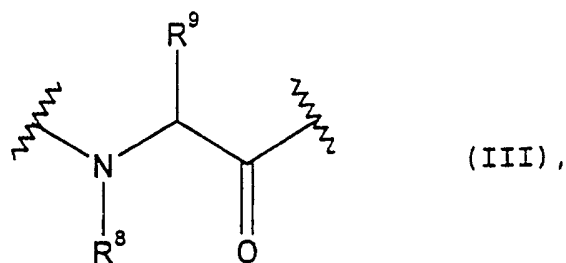
n je číslo 1 nebo 2, a pokud m je 1, také číslo 0,

m znamená 0 nebo 1,

R^2 znamená skupinu fenyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1H-indol-3-yl-, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 2-thienyl-, 3-thienyl-, thiazolyl-, 1H-indazol-3-yl-, 1-methyl-1H-indazol-3-yl-, benzo[b]fur-3-yl-, benzo[b]thien-3-yl-, pyridinyl-, chinolinylny nebo izochinolinylny,

příčemž uvedené aromatické a heteroaromatické zbytky mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány v uhlíkové kostře atomy fluoru, chloru nebo bromu, rozvětvenými nebo nerozvětvenými alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 4 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovými skupinami, skupinami alkenyl-, alkoxy-, fenyl-, fenyalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxyalkyl-, alkoxykarbonyl-, karboxy-, dialkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkoxy-, hydroxy-, nitro-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, methylsulfonyloxy-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, alkanoyl-, kyano-, tetrazolyl-, fenyl-, pyridinyl-, thiazolyl-, furyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl nebo trifluormethylsulfonyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

A znamená vazbu nebo přes karbonylovou skupinu se skupinou R^3R^4N - obecného vzorce (I) spojený dvojmocný zbytek vzorce



ve kterém

R^8 a R^9 znamenají n-propylenovou skupinu nebo

R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R^9 znamená atom vodíku nebo rozvětvenou nebo přímou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která pokud je nerozvětvená, může být substituována v poloze ω

skupinou hydroxy-, merkapto-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, 1-azetidiny-, 1-pyrrolidiny-, 1-piperidiny-, hexahydro-1-azepiny-, methylthio-, hydroxykarbonyl-, aminokarbonyl-, aminoiminomethylamino-, aminokarbonyl-amino-, fenyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo pyridiny-, přičemž uvedené heterocykly a fenylové skupiny mohou být samy v uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl-, kyano-, trifluormethoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a přičemž ve skupinách uvedených pro R^9 obsažené skupiny hydroxy-, merkapto-, amino-, guanidino-, indolyl- a imidazolyl- mohou být substituovány ochrannou skupinou,

R^3 znamená atom vodíku,

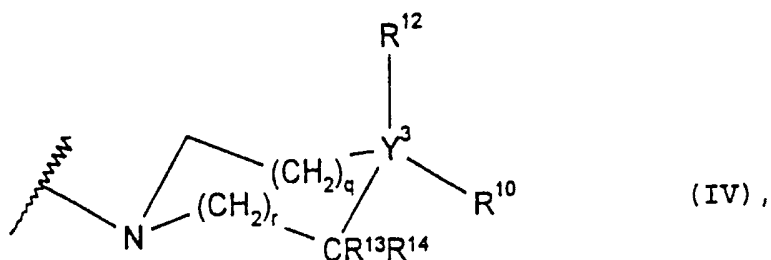
alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω skupinou cyklohexyl-, fenyl-, pyridiny-, diaziny-, hydroxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, karboxy-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, acetylamino-, 1-pyrrolidiny-, 1-piperidiny-, 4-(1-piperidinyl)-1-piperidiny-, 4-morfoliny-, hexahydro-1H-azepin-1-yl-, [bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-methyl-1-piperaziny- nebo 4-(ω -hydroxyalkyl)-1-piperaziny-,

skupinu fenyl- nebo pyridinyl-,

příčemž výše uvedené heterocyklické zbytky a fenylové skupiny mohou být navíc v uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl-, kyano-, methylsulfonyloxy-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluor-methylsulfonyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě fenylovou nebo pyridinylovou skupinou substituovanou skupinu methyl nebo ethyl,

nebo R^3 a R^4 spolu s přítomným atomem dusíku znamenají zbytek obecného vzorce



ve kterém

Y^3 znamená atom uhlíku, nebo pokud je R^{12} volný elektronový pár, také atom dusíku,

r znamená čísla 0, 1 nebo 2,

q znamená čísla 0, 1 nebo 2,

R^{10} znamená atom vodíku, skupinu amino-, alkylamino-, dialkylamino-, alkyl-, cykloalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, aminoiminomethyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, cykloalkylaminokarbonylamino-, fenylaminokarbonylamino-, aminokarbonylalkyl-, amino-

karbonylaminoalkyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-,
karboxyalkyl- nebo karboxy-,

skupinu fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-,
pyridinylkarbonyl- nebo fenylkarbonyl-, které mohou být vždy v
uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru,
chloru nebo bromu, skupinami alkyl-, alkoxy-, methylsulfonyl-
oxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-,
aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, aminokarbonyl-
aminomethyl-, kyano-, karboxy-, karbalkoxy-, karboxyalkyl-,
karbalkoxyalkyl-, alkanoyl-, ω -(dialkylamino)alkanoyl-, ω -
(dialkylamino)alkyl-, ω -(dialkylamino)-hydroxyalkyl-, ω (karboxy)-
alkanoyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluor-
methylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty
mohou být stejné nebo různé,

přes atom dusíku navázanou skupinu 1,3-dihydro-2-oxo-2H-
imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-dioxypyrimidinyl- nebo 3,4-dihydro-
2(1H)-oxopyrimidinyl-, která může být vždy substituována
fenylovou skupinou, nebo na kterou může být na dvojnou vazbu
kondenzován benzenový, pyridinový nebo diazinový kruh,

skupinu 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-,

4- až 10-člennou azacykloalkylovou skupinu, 5- až 10-člennou
skupinu oxaza-, thiaza- nebo diazacykloalkyl-, nebo 6- až 10-
člennou azabicykloalkylovou skupinu,

přičemž výše uvedené mono- a bicycklické heterocykly
mohou být navázány přes atom dusíku nebo atom uhlíku, a
mohou být substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy
uhlíku, skupinou alkanoyl-, dialkylamino-, fenylkarbonyl-,
pyridinylkarbonyl-, karboxyalkanoyl-, karboxyalkyl-,
alkoxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonyl-, aminokarbonyl-,
alkylaminokarbonyl-, alkylsulfonyl-, cykloalkyl- nebo

cykloalkylalkyl-, v kruhu popřípadě alkylsubstituovanou skupinou cykloalkylkarbonyl-, azacykloalkylkarbonyl-, diazacykloalkylkarbonyl- nebo oxazacykloalkylkarbonyl-

příčemž v těchto substituentech obsažené alicyklické části mají 3 až 10 členů v kruhu a heteroalicyklické části vždy 4 až 10 členů v kruhu, a

výše uvedené zbytky fenyl- a pyridinyl- mohou být samy mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu skupinami alkyl-, alkoxy-, methylsulfonyloxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminomethyl-, kyano-, karboxy-, karbalkoxy-, karboxyalkyl-, karbalkoxyalkyl-, alkanoyl-, ω -(dialkylamino)alkanoyl-, ω -(karboxy)alkanoyl-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, nebo

R^{10} spolu s R^{12} a Y^3 tvoří 4- až 7-členný cykloalifatický kruh, ve kterém může být methylenová skupina nahrazena skupinou -NH- nebo -N(alkyl)-,

příčemž atom vodíku navázaný na atom dusíku uvnitř skupiny R^{10} může být nahrazen ochrannou skupinou,

R^{12} znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 nebo 2 atomy uhlíku, který může být substituován v poloze ω skupinou fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl-, 4-methyl-1-piperazinyl, 4-morfolinyl- nebo hexahydro-1H-azepin-1-yl-,

skupinu alkoxykarbonyl-, kyano nebo aminokarbonyl- nebo volný elektronový pár, jestliže Y^3 znamená atom dusíku, a

R^{13} a R^{14} znamenají vždy atom vodíku nebo,

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík, přičemž R^{10} je jak definováno výše a R^{13} znamená atom vodíku, nebo

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík a R^{10} spolu s R^{13} a přítomnou dvojnou vazbou tvoří částečně hydrogenovaný nebo aromatický pěti až sedmičlenný, mono- nebo bicyklický uhlíkatý kruh nebo heterocykl,

přičemž všechny uvedené alkylové a alkoxylové skupiny stejně jako v rámci dalších uvedených zbytků přítomné alkylové skupiny mohou obsahovat 1 až 4 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

všechny uvedené cykloalkylové skupiny stejně jako v rámci jiných uvedených zbytků přítomné cykloalkylové skupiny mohou obsahovat 5 až 7 atomů uhlíku, pokud není uvedeno jinak, a

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery a jejich soli.

4. Modifikované aminokyseliny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 nebo 2, ve kterých

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být substituovány na uhlíkové kostře skupinou fenyl-, pyridinyl- nebo diazinyl-,

přes atom uhlíku navázaným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo dva atomy dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

nebo pyridinylovým zbytkem,

přičemž jak na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy, tak i na pyridinylový zbytek může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

nebo popřípadě na atomu dusíku methylovou nebo ethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinou 1 až 4 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

přes atom uhlíku připojeným pětičlenným heteroaromatickým kruhem, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo dva atomy dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou,

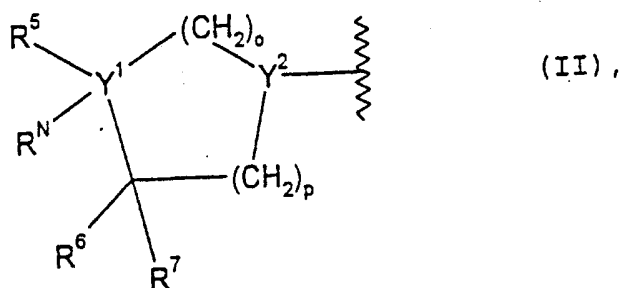
nebo pyridinylovým zbytkem,

přičemž jak na 5-členné heteroaromatické monocyklické kruhy, tak také na pyridinylový zbytek může být připojena

vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina, a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylových a alkylaminových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono- nebo disubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami alkyl-, nitro-, alkoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamin-, propionylamin-, alkanoyl-, kyano- nebo trifluormethoxy-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

p znamená 1 nebo 2,

o znamená 2 nebo, pokud nejsou skupiny Y^1 a Y^2 současně atomy dusíku, také číslo 1,

Y^1 znamená atom dusíku, pokud R^5 znamená volný elektronový pár, nebo atom uhlíku,

Y^2 znamená atom dusíku nebo skupinu $>CH-$,

R^5 znamená volný elektronový pár, jestliže Y^1 znamená atom dusíku, nebo atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu hydroxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxykarbonyl- nebo aminokarbonylamino- nebo na aromatických kruzích popřípadě atomem fluoru, chloru nebo

bromu, skupinou methyl-, methoxy-, ethoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino- nebo acetylamo- substituovanou skupinu fenylmethyl- nebo fenyl-, jestliže Y^1 znamená atom uhlíku,

R^6 znamená atom vodíku nebo, pokud Y^1 není atom dusíku, také spolu s R^5 další vazbu,

R^7 znamená atom vodíku nebo, pokud Y^1 není atom dusíku, R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, také společně s R^N 1,4-butadienylenovou skupinu,

R^N znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3atomy uhlíku, která může být v poloze ω

monosubstituována cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl-, hydroxy-, alkoxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, piperidinyl-, morfolinyl-, pyrrolidinyl-, hexahydro-1H-1-azepinyl-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, acetylamo-, kyano-, aminokarbonylamino- nebo alkylamino-karbonylamino- nebo mono- nebo disubstituována skupinou fenyl-, pyridinyl- nebo diazinyl, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo různé,

skupinu cyklohexyl, fenyl-, pyridinyl-, kyano-, amino-, benzoylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, alkoxykarbonyl-, fenylalkoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, alkylaminokarbonylamino-, dialkylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, fenylamino-karbonylamino-, [N-fenyl(alkylamino)]karbonylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-alkylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, benzoylamino-karbonylamino-, fenylalkylamino-karbonylamino-, pyridinylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(alkylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, N-(aminokarbonylamino-karbonyl)-N-fenylamino-, N-(pyridinyl)-N-

(aminokarbonyl)amino-, N-(pyridinyl)-N-(alkylaminokarbonyl)-amino-, fenylamino-, pyridinylamino-, diazinylamino- nebo 4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-,

nasycený, jednou nebo dvakrát nenasycený 5- až 7-členný aza-, diaza-, triaza-, oxaza-, thiaza-, thiadiaza- nebo S,S-dioxido-thiadiaza-heterocykl,

příčemž výše uvedené heterocykly jsou navázány přes atom uhlíku nebo dusíku a

mohou obsahovat jednu nebo dvě karbonylové skupiny sousedící s atomem dusíku,

mohou být na jednom z atomů dusíku substituovány skupinou alkyl-, alkanoyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl-,

mohou být na jednom nebo dvou atomech uhlíku substituovány skupinou methyl-, fenyl-, fenylmethyl-, naftyl-, bifenylyl-, thienyl-, pyridinyl- nebo diazinyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

a přičemž uvedené heterocykly mohou mít připojení přes dva sousední atomy uhlíku navíc alkýlenovou skupinu s 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo může být olefinická dvojná vazba výše uvedených heterocyklů kondenzována s thiofenovým, benzenovým, pyridinovým, chinolinovým nebo diazinovým kruhem,

nebo, pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu spolu tvoří další vazbu, R^N spolu s R^7 znamená také 1,4-butadienýlenovou skupinu,

pokud Y^1 znamená atom uhlíku, R^N spolu s R^5 včetně Y^1 znamená také karbonylovou skupinu nebo nasycený nebo jednou nenasycený 5- nebo 6-členný 1,3-diaza-heterocykl, který

může obsahovat v sousedství atomu dusíku jednu nebo dvě karbonylové skupiny v kruhu, a pokud je nenasycený, může být také na dvojné vazbě benzokondenzován a substituován na jednom z atomů dusíku skupinou methyl-, aminokarbonyl-, hydroxykarbonylalkyl-, alkoxykarbonylalkyl-, fenylalkoxykarbonylalkyl-, fenylmethyl- nebo fenyl,

příčemž ve zbytcích označených jako R^N obsažené skupiny fenyl-, pyridinyl- nebo diazinyl- stejně jako skupiny thieno-, benzo-, pyrido- a diazinokondenzované heterocykly mohou být mono-, di- nebo trisubstituovány v uhlíkové kostře navíc atomy fluoru, chloru nebo bromu, methylovými skupinami, skupinami nitro-, methoxy-, ethoxy-, methylsulfonylamino-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamin-, propionylamin-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, dimethylaminokarbonyl-, hydroxyalkylaminokarbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1-azepinyl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, methylenedioxy-, aminokarbonylamino-, aminokarbonylaminoalkyl-, methylaminokarbonylamino-, acetyl-, kyano- nebo trifluormethoxy-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

a v uvedených zbytcích obsažené alkylové skupiny mohou obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

X znamená atom kyslíku nebo 2 atomy vodíku,

Z znamená methylenovou skupinu nebo skupinu $-NR^1-$, ve které

R^1 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^{11} znamená atom vodíku, skupinu methyl- nebo methoxykarbonyl-,

n znamená 1 nebo 2, nebo pokud m znamená 1, také číslo 0,

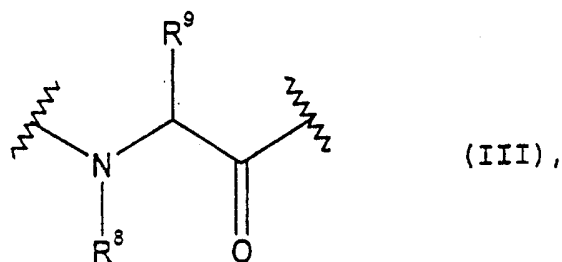
m znamená 0 nebo 1,

22.03.99

R^2 znamená skupinu fenyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1H-indol-3-yl-, 4-imidazolyl-, 1-methyl-4-imidazolyl-, 2-thienyl-, 3-thienyl-, thiazolyl-, pyridinyl- nebo chinolinyln-,

příčemž uvedené aromatické a heteroaromatické zbytky v uhlíkové kostře mohou být mono-, di- nebo trisubstituovány navíc atomy fluoru, chloru nebo bromu, nerozvětvenými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku, skupinami allyl-, vinyl-, methoxy-, ethoxy-, propoxy-, 1-methylethoxy-, dimethylaminoethoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, nitro-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, dimethylaminokarbonyl-, acetyl-, kyano-, methylsulfonyloxy- nebo trifluormethoxy-, skupinami tetrazolyl-, fenyl-, pyridinyl-, thiazolyl- nebo furyl-, a substituenty mohou být stejné nebo různé,

A znamená vazbu nebo přes karbonylovou skupinu se skupinou NR^3R^4 obecného vzorce (I) spojený dvojmocný zbytek vzorce



ve kterém

R^8 a R^9 spolu znamenají n-propylenovou skupinu nebo

R^8 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^9 znamená atom vodíku nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

skupinou hydroxy-, amino-, methylamino-, dimethylamino-, hydroxykarbonyl-, aminokarbonyl-, aminoiminomethyl-amino-, aminokarbonylamino-, fenylo- nebo pyridinyl-, přičemž fenylová a pyridinyl- skupina může být substituována sama na uhlíkové kostře atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl- nebo kyano-, a přičemž ve skupinách uvedených pro R^9 obsažené skupiny hydroxy-, amino- a guanidino- mohou být substituovány ochrannou skupinou, například skupinou fenylmethoxykarbonyl- nebo terc.-butyloxykarbonyl-,

R^3 znamená atom vodíku,

alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná v poloze ω skupinou cyklohexyl-, fenylo-, pyridinyl-, hydroxy-, amino-, methylamino-, dimethylamino-, karboxy-, aminokarbonyl-, aminokarbonylamino-, acetylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl- nebo 4-(1-piperidinyl)1-piperidinyl-,

skupinu fenylo- nebo pyridinyl-,

přičemž uvedené skupiny fenylo- a pyridinyl- mohou být navíc substituovány v uhlíkové kostře atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, aminokarbonyl- nebo kyano-,

R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě skupinou fenylo- nebo pyridinyl- substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

nebo R^3 a R^4 spolu s přítomným atomem dusíku zbytek obecného vzorce



Y^3 znamená atom uhlíku, nebo pokud R^{12} je volný elektronový pár, také atom dusíku,

q znamená 0, 1 nebo 2,

s podmínkou, že součet čísel pro r a q je 0, 1, 2 nebo 3,

R¹⁰ znamená atom vodíku, skupinu alkyl-, cykloalkyl-, dialkylamino-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, fenylaminokarbonylamino-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonyl-methyl-, karboxymethyl- nebo karboxy-,

skupinu fenyl-, pyridinyl-, diazinyl-, pyridinylkarbonyl- nebo fenylkarbonyl-, která může být vždy v uhlíkové kostře mono- nebo disubstituována atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, ethyl-, propyl-, methoxy-, hydroxy-, ω -(dialkylamino)-alkyl-, ω -(dialkylamino)hydroxyalkyl- nebo alkanoyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom dusíku navázanou skupinu 1,3-dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-dioxypyrimidinyl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxypyrimidinyl-, která může být vždy substituována fenylovou skupinou nebo kondenzována na dvojné vazbě s benzenovým, pyridinovým nebo diazinovým kruhem,

5- až 7-člennou azacykloalkylovou skupinu, 4- až 7-člennou skupinu oxaza- nebo diazacykloalkylovou nebo 7- až 9-člennou azabicykloalkylovou skupinu,

přičemž výše uvedené mono- a bicyklické heterocykly jsou navázány přes atom dusíku nebo atom uhlíku a

mohou být substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, skupinou alkanoyl-, dialkylamino-, fenyلكarbonyl-, karboxyalkanoyl-, karboxyalkyl-, alkoxykarbonylalkyl- nebo alkoxykarbonyl- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, skupinou alkylsulfonyl-, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkyl-, nebo popřípadě v kruhu alkylsubstituovanou skupinou azacykloalkylkarbonyl- nebo diazacykloalkylkarbonyl-,

přičemž v těchto substituentech obsažené alicyklické zbytky obsahují 3 až 7 atomů v kruhu a heteroalicyklické zbytky obsahují vždy 4 až 7 atomů v kruhu, a

uvedený fenyلكarbonylový zbytek může být substituován atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino- nebo acetylamo-, nebo

R^{10} spolu s R^{12} a Y^3 znamenají 4- až 6-členný cykloalifatický kruh, ve kterém může být methylenová skupina nahrazena skupinou -NH- nebo -N(CH₃)-,

přičemž na atom dusíku ve skupině R^{10} navázaný atom vodíku může být nahrazen ochrannou skupinou, například skupinou fenylmethoxykarbonyl- nebo terc.-butyloxykarbonyl-,

R^{12} znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 nebo 2 atomy uhlíku, který může být substituován v poloze ω skupinou feny-, pyridinyl-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl- nebo 4-methyl-1-piperazinyl-,

skupinu methoxykarbonyl- nebo ethoxykarbonyl-, kyano- nebo aminokarbonyl- nebo volný elektronový pár, jestliže Y^3 znamená atom dusíku, a

R^{13} a R^{14} znamenají vždy atom vodíku, nebo

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená další vazbu uhlík-uhlík, přičemž R^{10} je jak definováno výše a R^{13} znamená atom vodíku, nebo

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík a R^{10} spolu s R^{13} a přítomnou dvojnou vazbou znamená částečně hydrogenovaný nebo aromatický 5- nebo 6-členný, mono- nebo bicyklický karbocykl nebo heterocykl obsahující jeden nebo dva atomy uhlíku,

přičemž všechny uvedené alkylové a alkoxylové skupiny stejně jako v jiných uvedených zbytcích přítomné alkylové skupiny, pokud není uvedeno jinak, mohou obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku, a

všechny uvedené cykloalkylové skupiny stejně jako uvnitř jiných uvedených zbytků přítomné cykloalkylové skupiny mohou obsahovat pokud není uvedeno jinak, 5 až 7 atomů uhlíku,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery, jejich směsi a jejich soli.

5. Modifikované aminokyseliny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 nebo 2, ve kterých

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo (4-bifenylyl)-, přičemž uvedené aromatické kruhy mohou být navíc substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou methyl-, methoxy-, amino- nebo acetylamino-, skupinou 2-pyrrolyl-, 3-pyrrolyl-, pyridinyl-, 1H-indol-3-yl-, chinoliny- nebo izochinolinyl-,

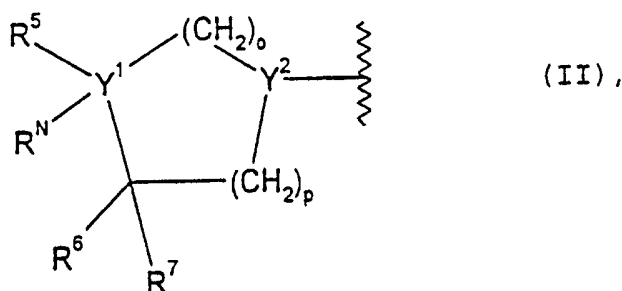
nebo popřípadě na atomu dusíku navíc skupinou methyl- nebo ethyl- substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou s 5 až 7 atomy uhlíku,

fenylovou skupinou, která může být mono- nebo disubstituována atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, nitro-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, amino- nebo acetylamo-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

skupinou 2-pyrrolyl-, 3-pyrrolyl-, pyridinyl-, 1H-indol-3-yl-, chinoliny- nebo izochinoliny-,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

p znamená 1 nebo 2,

o znamená 2 nebo pokud Y^1 a Y^2 nejsou současně atomy dusíku, také číslo 1,

Y^1 znamená atom dusíku, pokud R^5 znamená volný elektronový pár, nebo atom uhlíku,

Y^2 znamená atom dusíku nebo skupinu $>CH-$,

R^5 znamená volný elektronový pár, jestliže Y^1 je atom dusíku, nebo atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním nebo dvěma atomy uhlíku, skupinu kyano nebo fenyly, jestliže Y^1 znamená atom uhlíku,

R^6 znamená atom vodíku nebo pokud Y^1 není atom dusíku, také spolu s R^5 další vazbu,

R^7 znamená atom vodíku nebo pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, také spolu s R^N 1,4-butadienylenovou skupinu,

R^N znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

jednou nebo dvěma fenylovými nebo pyridinylovými skupinami, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

nebo skupinou hydroxy-, nebo methoxy-,

fenylovou skupinu, který může být mono- nebo disubstituována atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, nitro-, methoxy-, ethoxy-, trifluormethyl-, hydroxy- nebo kyano-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé, nebo fenylovou skupinou, která je substituována skupinou methylendioxy-,

skupinu 2-pyridinyl- nebo 4-pyridinyl-,

skupinu amino-, benzoylamino-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, methoxykarbonyl-, ethoxykarbonyl-, aminokarbonylamino-, methylaminokarbonylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-methylamino-, N-(methylaminokarbonyl)-N-methylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-(4-fluorfenyl)amino-, N-(methylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, fenylaminokarbonylamino-, [N-fenyl(methylamino)]karbonylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-methylamino-, N-(fenylaminokarbonyl)-N-fenylamino-, benzoylamino-, N-(aminokarbonyl)-N-fenylamino- nebo skupinu fenylamino-, která je ve fenylovém kruhu popřípadě substituována skupinou aminokarbonylamino- nebo methylsulfonylamino-,

skupinu 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-

oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-,
 1,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1H-
 indol-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-
 oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 1,3(2H)-dioxo-1H-izoindol-2-yl-,
 1H-benzimidazol-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-,
 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 2(3H)-oxobenzoxazol-3-
 yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-d]pyrimidin-3-yl-, 2,3,4,5-
 tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 3,4-dihydro-
 2(1H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-,
 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-,
 3,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 1,1-
 dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 2,4(1H,3H)-
 dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-
 oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-
 d]pyrimidin-3-yl-, 2,4-dihydro-5-fenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-
 yl-, 1,3-dihydro-5-methyl-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 2,5-
 dioxo-4-fenylimidazolidin-1-yl-, 2,5-dioxo-4-(fenylmethyl)-
 imidazolidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3- benzothia-
 diazin-3-yl-, 1,3-dihydro-4-(4-bifenylyl)-2(2H)oxoimidazol-1-yl-,
 1,3-dihydro-4-(2-naftyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4,5-
 difenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimida-
 zo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 4-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-1-yl-, 4-[3,4-
 dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny-, 3,4-dihydro-
 2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-
 oxopyrido[4,3-d]pyrimidin-3-yl- nebo 2,3-dihydro-4(1H)-
 oxochinazolin-3-yl-,

přičemž uvedené mono- a bicyklické heterocykly mohou být
 substituovány na jednom z atomů dusíku
 methoxykarbonylmethylovou skupinou a/nebo

výše uvedené mono- a bicyklické heterocykly mohou být
 mono-, di- nebo trisubstituovány v uhlíkové kostře a/nebo
 na fenylových skupinách obsažených v těchto skupinách

atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami methyl-, trifluormethyl-, methoxy-, hydroxy-, amino-, nitro-, fenyl-, fenylmethyl-, karboxy-, methoxykarbonyl-, ethoxykarbonyl-, aminokarbonyl-, methylaminokarbonyl-, hydroxyethylaminokarbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl- nebo (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a je vyloučena vícenásobná substituce třemi naposledy uvedenými substituenty,

nebo, pokud Y^1 není atom dusíku a R^5 a R^6 spolu tvoří další vazbu, R^N spolu s R^7 znamená také 1,4-butadienylenovou skupinu,

nebo, pokud Y^1 znamená atom uhlíku, R^N spolu s R^5 včetně skupiny Y^1 znamená také karbonylovou skupinu nebo nasycený nebo jednou nenasycený 5- nebo 6-členný 1,3-diaza-heterocykl,

který v sousedství atomu dusíku může obsahovat v kruhu karbonylovou skupinu,

na jednom z atomů dusíku může být substituován fenylovou skupinou

a pokud je nenasycený, může být dvojná vazba také benzokondenzovaná,

X znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku,

Z znamená methylovou skupinu nebo skupinu $-NR^1$ -, ve které

R^1 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^{11} znamená atom vodíku, skupinu methoxykarbonyl-, ethoxykarbonyl- nebo methyl-,

n je 1 a m je 0 nebo

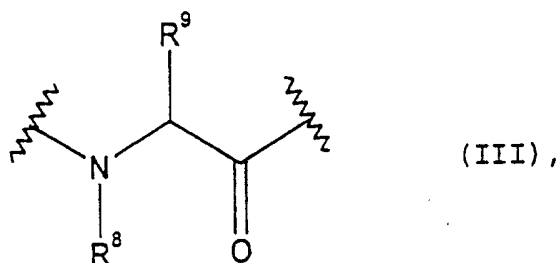
n znamená 0 a m znamená číslo 1,

22.03.99

R^2 znamená skupinu fenyln-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl-, 1H-indol-3-yl-, 1-methyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1H-indol-3-yl-, 2-thienyl-, 3-thienyl-, thiazolyl- nebo alkylthiazolyl- s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu pyridinyl- nebo chinolinyl-,

přičemž uvedené fenylové a naftylové zbytky mohou být mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, rozvětvenými nebo nerozvětvenými alkylovými skupinami s až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinami vinyl-, allyl-, trifluormethyl-, methylsulfonyloxy-, 2-(dimethylamino)ethoxy-, hydroxy-, kyano-, nitro- nebo amino-, tetrazolyl-, fenyln-, pyridinyl-, thiazolyl- nebo furyl- a substituenty mohou být stejné nebo různé, přičemž je vyloučena vícenásobná substituce pěti naposledy uvedenými substituenty,

A znamená vazbu nebo přes karbonylovou skupinu se skupinou $-NR^3R^4$ vzorce I spojený dvojmocný zbytek vzorce



ve kterém

R^8 a R^9 spolu tvoří n-propylenovou skupinu nebo

R^8 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^9 znamená atom vodíku nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

která může být v poloze ω substituována skupinou amino-, methylamino-, dimethylamino-, aminoiminomethylamino- nebo aminokarbonylamino-, přičemž v uvedených substituentech může být nahrazen jeden na atom dusíku připojený atom

22.03.99

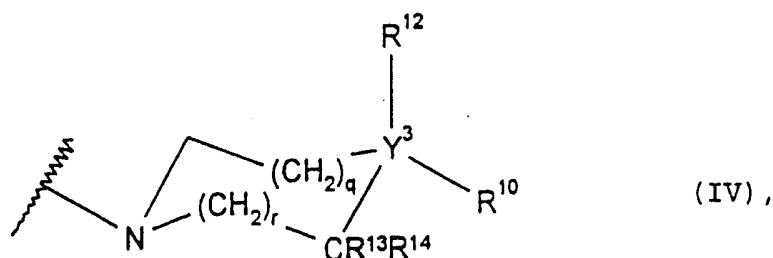
vodíku ochrannou skupinou, například skupinou
fenylmethoxykarbonyl- nebo terc.-butyloxykarbonyl-,

R^3 znamená atom vodíku nebo

v poloze ω popřípadě skupinou amino-, methylamino-, dimethylamino-
nebo 4-(1-piperidiny)-1-piperidiny- substituovanou alkylovou skupinu
s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 znamená atom vodíku, skupinu methyl- nebo ethyl-

nebo R^3 a R^4 spolu s přítomným atomem dusíku tvoří zbytek obecného
vzorce



ve kterém

Y^3 znamená atom uhlíku, nebo jestliže R^{12} znamená volný
elektronový pár, také atom dusíku

r znamená 1,

q znamená 1,

R^{10} znamená atom vodíku, skupinu alkyl-, dialkylamino-,
aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, fenylamino-
karbonylamino-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylmethyl-,
karboxymethyl- nebo karboxy- nebo cykloalkylovou skupinu s 4
až 7 atomy uhlíku v kruhu,

skupinu benzoyl-, pyridinykarbonyl-, fenyl-, pyridiny- nebo
diaziny-, která může být vždy v uhlíkové kostře substituována
atomem fluoru, chloru nebo bromu, nebo v alkylovém zbytku

popřípadě hydroxysubstituovanou dimethylaminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,

přes atom dusíku navázanou 1,3-dihydro-2-oxo-2H-imidazolylovou skupinu, která může být na dvojně vazbě kondenzována s benzenovým nebo pyridinovým kruhem,

skupinu 1-pyrrolidiny-, 1-piperidiny-, 4-(dimethylamino)-1-piperidiny-, 4-piperidiny- nebo 4-morfoliny-, přičemž atom dusíku 4-piperidinylové skupiny může být substituován alkanoylovou nebo alkylovou skupinou vždy s 1 až 7 atomy uhlíku, skupinou benzoyl-, methylsulfonyl-, 3-karboxypropionyl-, cyklopropylmethyl-, alkoxykarbonylmethyl- nebo karboxymethyl-, nebo ochrannou skupinou, například fenylmethoxykarbonylovou nebo terc.-butyloxykarbonylovou skupinou, skupinu hexahydro-1H-1-azepiny-, 8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl-, 4-alkyl-1-piperaziny-, hexahydro-4-alkyl-1H-1,4-diazepin-1-yl-, 1-alkyl-4-piperidinylníkarbonyl- nebo 4-alkyl-1-piperazinylníkarbonyl-,

nebo

R^{10} spolu s R^{12} a Y^3 znamená 5-členný cykloalifatický kruh, ve kterém může být methylenová skupina nahrazena skupinou -NH- nebo -N(CH₃)-,

R^{12} znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 nebo 2 atomy uhlíku, který může být substituován v poloze ω skupinou 1-pyrrolidiny-, 1-piperidiny- nebo 4-methyl-1-piperaziny-,

skupinu methoxykarbonyl- nebo ethoxykarbonyl- nebo kyano,

volný elektronový pár, jestliže Y^3 znamená atom dusíku, a

R^{13} a R^{14} znamená vždy atom vodíku nebo,

pokud Y^3 znamená atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík, přičemž R^{10} je jak definováno výše a R^{13} znamená atom vodíku, nebo

pokud Y^3 je atom uhlíku, R^{12} spolu s R^{14} znamená také další vazbu uhlík-uhlík a R^{10} spolu s R^{13} a přítomnou dvojnou vazbou tvoří přes 5-členný kruh kondenzovanou indolovou skupinu,

příčemž všechny uvedené alkylové skupiny stejně jako uvnitř dalších uvedených zbytků přítomné alkylové skupiny obsahují 1 až 3 atomy uhlíku, pokud není uvedeno jinak,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery a jejich soli.

6. Modifikované aminokyseliny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se popisují v příkladech 1 až 29.

7. Fyziologicky přijatelné soli sloučenin podle některého z nároků 1 až 6 s anorganickými kyselinami nebo bázemi.

8. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 6 nebo fyziologicky přijatelnou sůl podle nároku 7, popřípadě spolu s jedním nebo více inertními nosiči a/nebo ředivý.

9. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7 pro výrobu farmaceutického prostředku vhodného pro akutní a preventivní léčení bolestí hlavy, léčení na inzulinu nezávislé diabetes mellitus, kardiovaskulárních onemocnění, onemocnění kůže, zánětlivých onemocnění, alergické rýmy, astmatu, onemocnění v důsledku nadměrného rozšíření cév a jím podmíněného sníženého prokrvení tkání, například šoku a sepse, a pro léčení tolerance k morfinu.

10. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se nechemickým způsobem zapracuje sloučenina podle alespoň jednoho z nároků 1 až 7 do jednoho nebo více inertních nosičů a/nebo řediv.

11. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e

a) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

R znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou se 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl, 2-naftyl nebo bifenylyl,

skupinou 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- nebo 3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, přičemž obě naposledy uvedené skupiny mohou být mono- nebo disubstituovány vždy v poloze 4- a/nebo 5- nebo v poloze 5- a/nebo 6- nižšími alkylovými skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem, skupinami fenyl-, bifenylyl-, pyridinyl-, diazinyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, 1,3-oxazolyl-, 1,3-thiazolyl-, izoxazolyl-, pyrazolyl-, 1-

methilpyrazolyl-, imidazolyl- nebo 1-methylimidazolyl-,
a substituenty mohou být stejné nebo různé,

přes atom uhlíku připojeným 5-členným heteroaromatickým
kruhem, který obsahuje atom dusíku, atom kyslíku nebo atom
síry nebo vedle atomu dusíku obsahuje atom kyslíku, síry nebo
další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může
být substituován alkylovou skupinou,

nebo přes atom uhlíku připojeným 6-členným heteroaromatickým
kruhem, který obsahuje 2 nebo 3 atomy dusíku,

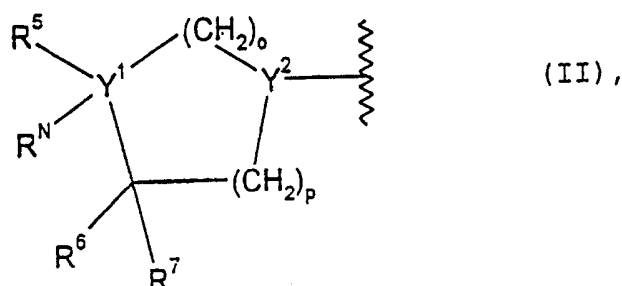
přičemž jak na uvedené 5-členné, tak i na 6-členné
heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy
přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina,
a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být
také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylových skupin v poloze ω
uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také
částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické
kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo
trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, skupinami
alkyl-, cykloalkyl- s 3 až 8 atomy uhlíku, nitro-, alkoxy-, fenyl-,
fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonyl-
alkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-,
amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-,
benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-,
dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-pipe-
ridiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-
methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-,
alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-,
trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl, přičemž
substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny
benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino mohou být samy

22.03.99

navíc ve fenylové části substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu a alkylovou, trifluormethylovou, aminovou nebo acetylaminovou skupinou,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

skupiny R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno v nárocích 1 až 6, Y^2 znamená skupinu $CH-$ a

Z znamená skupinu NR^1- , přičemž R^1 je jak definováno v nárocích 1 až 6,

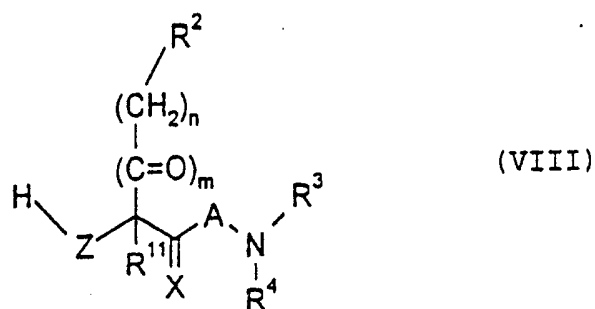
se ponechá reagovat

karboxylová kyselina obecného vzorce VII,



ve které R je jak definováno nárocích 1 až 6,

se sloučeninou obecného vzorce VIII,



ve které

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A , X , m a n mají významy uvedené v nárocích 1 až 6, a

Z znamená skupinu NR^1 -, přičemž R^1 je jak definováno v nárocích 1 až 6, a

v případě potřeby se z takto získané sloučeniny následně odštěpí ochranné skupiny nebo modifikují prekursorové funkční skupiny, nebo

b) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I ve kterých R je jak definováno v části a), Z znamená skupinu NR^1 - a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m a n jsou jak definováno v nárocích 1 až 6,

se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IX,

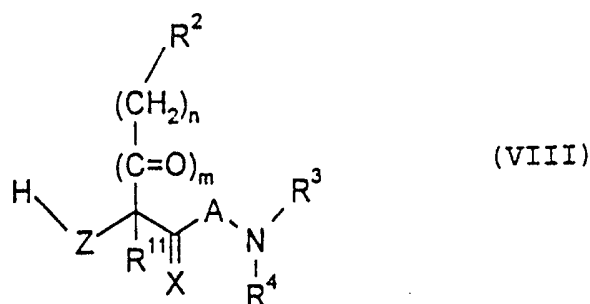


ve které

R je jak definováno v části a) a

Nu znamená odštěpitelnou skupinu,

se sloučeninou obecného vzorce VIII,



ve které

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m a n jsou jak definováno v nárocích 1 až 6 a

Z znamená skupinu NR^1 -, přičemž R^1 je jak definováno v nárocích 1 až 6,

a v případě potřeby se následně z takto získané sloučeniny odštěpí ochranné skupiny nebo se modifikují prekursorové funkční skupiny nebo

c) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

R znamená na atomu dusíku popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou

nerozvětvenou alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

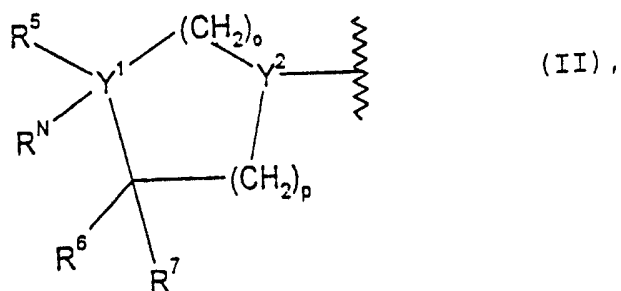
pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické

heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny, a

příčemž výše pro substituci alkylové části alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamo-, propionylamo-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být navíc samy substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamo-,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno v nárocích 1 až 6,

Y^2 znamená atom dusíku a

Z znamená skupinu NR^1 -, přičemž R^1 je jak definováno v nárocích 1 až 6,

se ponechá reagovat amin obecného vzorce X,



ve kterém

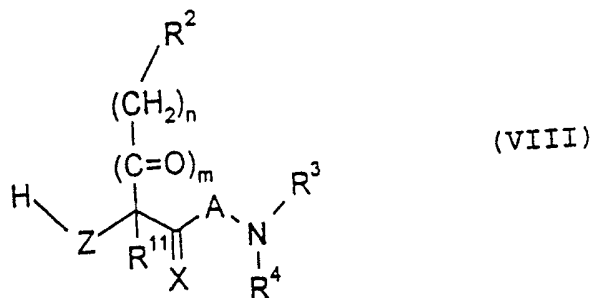
R je jak definováno výše, s derivátem kyseliny uhličitě obecného vzorce XI,



ve kterém

X^1 znamená nukleofugní skupinu,

a se sloučeninou obecného vzorce VIII,



ve které

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m a n jsou jak definováno v nárocích 1 až 6 a

Z znamená skupinu NR^1 -, přičemž R^1 je jak definováno v nárocích 1 až 6,

a pokud je třeba, následně se z takto získané sloučeniny odštěpí ochranné skupiny nebo se modifikují prekurzorové funkční skupiny nebo

d) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých je se skupinami R a Z spojená karbonylová skupina znamená karbonylovou skupinou močoviny, přičemž karbonylová skupina močoviny má v sousedství alespoň jednu skupinu NH -, a ve kterých

R znamená popřípadě na atomu dusíku navíc alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být v poloze ω substituována

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma skupinami fenyl-, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

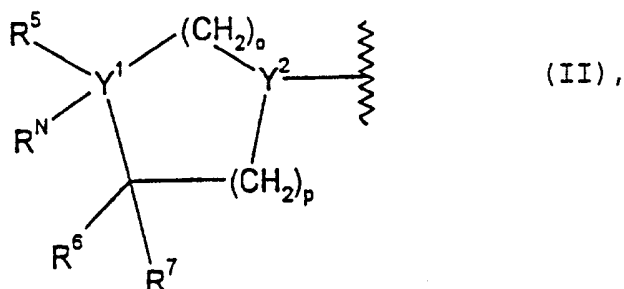
pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku

1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylové části alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být navíc samy substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno v nárocích 1 až 6 a Y^2 znamená atom dusíku,

22.03.99

Z znamená skupinu NR^1 a

R^1 znamená atom vodíku, nebo pokud R znamená na dusíku nesubstituovanou a nerozvětvenou, v poloze ω popřípadě substituovanou alkylaminoskupinu, také skupinu alkyl- nebo fenylalkyl-:

se uvede do reakce amin obecného vzorce X' ,



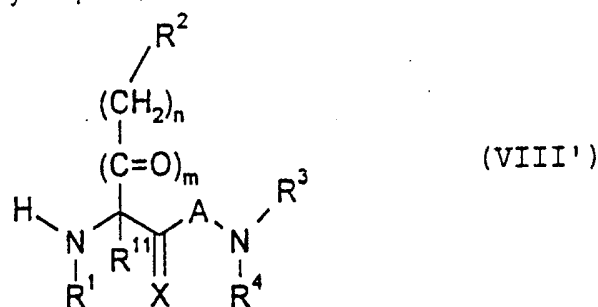
ve kterém

R je jak definováno výše, s deriváty kyseliny uhličité obecného vzorce XI' ,



ve kterém

X^2 znamená skupinu fenoxy-, jestliže X^3 znamená (1H)-1,2,3,4-tetrazol-1-ylový zbytek, skupinu 4-nitrofenoxy-, jestliže X^3 znamená 4-nitrofenoxyskupinu, a atom chloru, jestliže X^3 znamená 2,4,5-trichlorfenoxyskupinu, a se sloučeninou obecného vzorce VIII' ,



ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, A, m a n jsou jak definováno v nárocích 1 až 6 a

R^1 znamená atom vodíku, nebo pokud R znamená na atomu dusíku nesubstituovanou a nerozvětvenou, popřípadě v poloze ω substituovanou alkylaminoskupinu, také alkylovou nebo fenylalkylovou skupinu, a

v případě potřeby se následně z takto získané sloučeniny odštěpí ochranné skupiny nebo se modifikují prekursorové funkční skupiny, nebo

e) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých Z znamená skupinu NH a

R znamená na atomu dusíku popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylnemethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

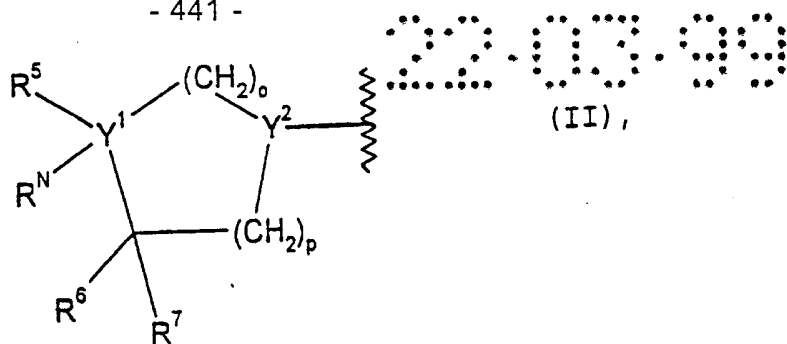
pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom

dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny, a

přičemž výše pro substituci alkylových skupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyklické heteroaromatické kruhy v uhlíkové kostře mohou být navíc mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamino-, propionylamino-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamino-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidiny)karbonyl-, (1-piperidiny)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperaziny)karbonyl-, (4-morfoliny)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamino- mohou být navíc samy substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamino-,

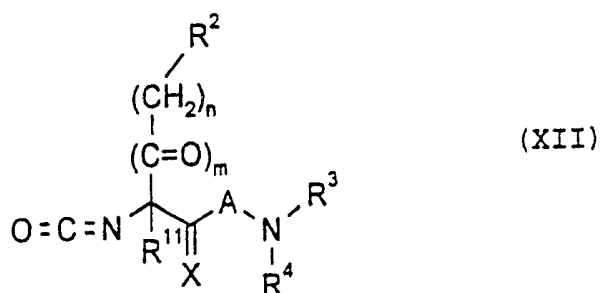
nebo zbytek vzorce



ve kterém

R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno v nárocích 1 až 6 a Y^2 znamená atom dusíku,

se ponechá reagovat izokyaná obecného vzorce XII,



ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A , X , m a n jsou jak definovány v nárocích 1 až 6,

s aminem obecného vzorce X,



ve kterém

R je jak definováno výše,

a pokud je nutné, následně se z takto získané sloučeniny odštěpí ochranné skupiny nebo se modifikují prekursorové funkční skupiny nebo

f) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

R znamená nerozvětvenou, na atomu dusíku nesubstituovanou alakylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

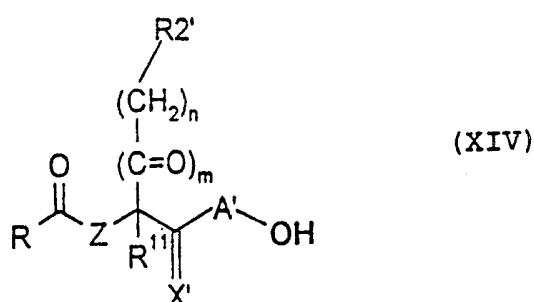
přičemž výše pro substituci alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenylyl-, naftyl- a bifenylyl- a popřípadě také

Z znamená skupinu NR^1 -, kde R^1 je jak definováno v nárocích 1 až 6,
a v případě potřeby se následně z takto získané sloučeniny odštěpí
ochranné skupiny nebo se modifikují prekursorové funkční skupiny
nebo

g) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

X je jak definováno v nárocích 1 až 6, pokud A neznámá vazbu,
nebo znamená atom kyslíku, pokud A znamená jednoduchou vazbu,

se uvede do reakce karboxylová kyselina obecného vzorce XIV,



ve kterém

R, Z, R^1 , m a n jsou jak definováno v nárocích 1 až 6,

R^2 má význam již definovaný v nárocích 1 až 6 pro R^2 nebo znamená
zbytek R^2 substituovaný některou ochrannou skupinou,

A' má význam uvedený v nárocích 1 až 6 pro skupinu A nebo, pokud A
znamená dvojmocný zbytek aminokyseliny, nese v postranním řetězci
popřípadě prekursorový zbytek pro skupinu R^9 ,

se sloučenině obecného vzorce XV,



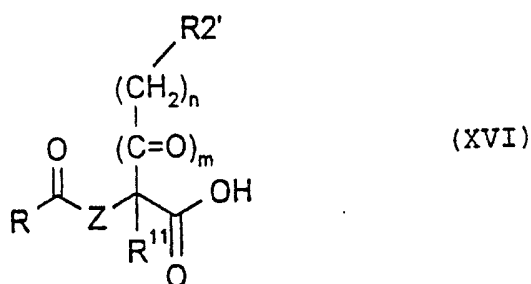
ve kterém R^3 a R^4 je jak definováno v nárocích 1 až 6,

a pokud je nutné, následně se odštěpí z takto získané sloučeniny
ochranné skupiny nebo se modifikují prekursorové funkční skupiny
nebo

h) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých X znamená
atom kyslíku,

22.03.99

se uvede do reakce karboxylová kyselina obecného vzorce XVI,



ve kterém

R, Z, R¹¹, m a n jsou jak definováno v nárocích 1 až 6 a

R² má buď pro R² v nárocích 1 až 6 uvedené významy nebo znamená zbytek R² substituovaný některou ochrannou skupinou,

se sloučeninou obecného vzorce XVII,



ve které

A' má buď v nárocích 1 až 6 pro skupinu A uvedené významy, nebo pokud A znamená dvojmocný zbytek aminokyseliny, v postranním řetězci případně nese prekursorový zbytek pro skupinu R⁹, a

R³ a R⁴ mají v nárocích 1 až 6 uvedené významy,

a pokud je nutné, následně se z takto získaných sloučenin odštěpí ochranné skupiny nebo se modifikují prekursorové funkční skupiny nebo

i) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

R znamená na atomu dusíku popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinou substituovanou nerozvětvenou alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována v poloze ω

cykloalkylovou skupinou s 4 až 10 atomy uhlíku,

jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, skupinou 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo bifenylyl-,

skupinou 1H-indol-3-yl-, 1,3-dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-4-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-dihydro-5-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-dihydro-6-fenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl nebo 1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-,

pětičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, který obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo obsahuje vedle atomu dusíku atom kyslíku, síry nebo další atom dusíku, přičemž atom dusíku iminové skupiny může být substituován alkylovou skupinou, nebo

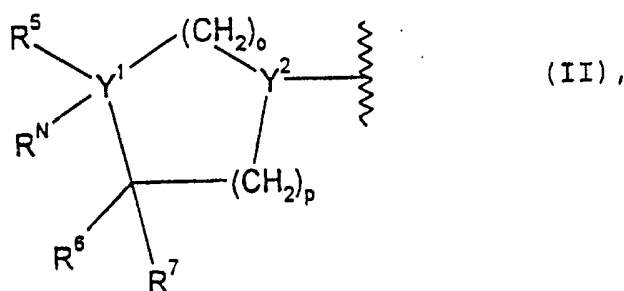
šestičlenným heteroaromatickým kruhem navázaným přes atom uhlíku, obsahujícím 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, přičemž jak na šestičlenné, tak i na pětičlenné heteroaromatické monocyklické kruhy může být navázána vždy přes dva sousední atomy uhlíku 1,4-butadienylénová skupina a takto vytvořené bicyklické heteroaromatické kruhy mohou být také navázány přes atom uhlíku 1,4-butadienylénové skupiny,

přičemž výše pro substituci alkylové části alkylaminoskupin v poloze ω uvedené skupiny fenyl-, naftyl- a bifenylyl- a

22.03.99

popřípadě také částečně hydrogenované mono- a bicyckické heteroaromatické kruhy mohou být navíc v uhlíkové kostře mono-, di- nebo trisubstituovány atomy fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami s 3 až 8 atomy uhlíku, skupinami nitro-, alkoxy-, fenyl-, fenylalkoxy-, trifluormethyl-, alkoxykarbonyl-, alkoxykarbonylalkyl-, karboxy-, karboxyalkyl-, dialkylaminoalkyl-, hydroxy-, amino-, acetylamo-, propionylamo-, benzoyl-, benzoylamino-, benzoylmethylamo-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, (1-pyrrolidinyl)karbonyl-, (1-piperidinyl)karbonyl-, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)karbonyl-, (4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl-, (4-morfolinyl)karbonyl-, alkanoyl-, kyano-, trifluormethoxy-, trifluormethylthio-, trifluormethylsulfinyl- nebo trifluormethylsulfonyl-, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a uvedené skupiny benzoyl-, benzoylamino- a benzoylmethylamo- mohou být navíc samy substituovány ve fenylové části atomem fluoru, chloru nebo bromu, skupinou alkyl-, trifluormethyl-, amino- nebo acetylamo-,

nebo zbytek vzorce



ve kterém

R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o a p jsou jak definováno v nárocích 1 až 6 a Y^2 znamená atom dusíku,

Z znamená methylenovou skupinu,

X znamená dva atomy vodíku,

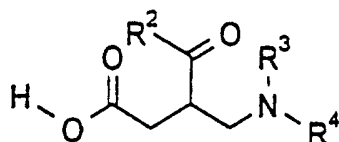
A znamená jednoduchou vazbu,

22.03.99

m je 1 a

n je 0,

se ponechá reagovat karboxylová kyselina obecného vzorce XVIII,



(XVIII)

ve kterém

R^2 , R^3 a R^4 jsou jak definováno v nárocích 1 až 6,

s aminem obecného vzorce X,



ve kterém R je jak definováno výše, nebo

j) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I,

ve kterém

R^3 a R^4 jsou jak definováno v nárocích 1 až 6 s výjimkou atomů vodíku, Z je methylenová skupina, X znamená dva atomy vodíku, A je jednoduchá vazba, m je 1 a n je 0,

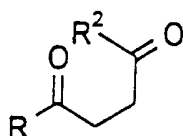
se uvede do reakce sekundární amin obecného vzorce XVa,



ve kterém

R^3 , a R^4 mají významy uvedené v nárocích 1 až 6 pro R^3 a R^4 s výjimkou atomů vodíku,

s formaldehydem a CH-kyselou sloučeninou obecného vzorce XIX,



(XIX)

ve kterém

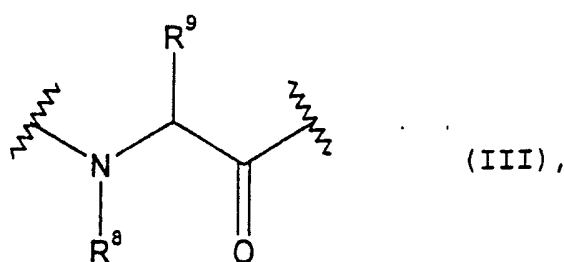
22.03.99

R je jak definováno v nárocích 1 až 6 a

R^2 je jak definováno v nárocích 1 až 6, vždy s podmínkou, že popřípadě přítomné kyselé funkční skupiny jsou v případě potřeby chráněny vhodnými ochrannými skupinami, nebo

k) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

A znamená přes skupinu -CX- se skupinou NR^3R^4 spojený dvojmocný zbytek vzorce III,

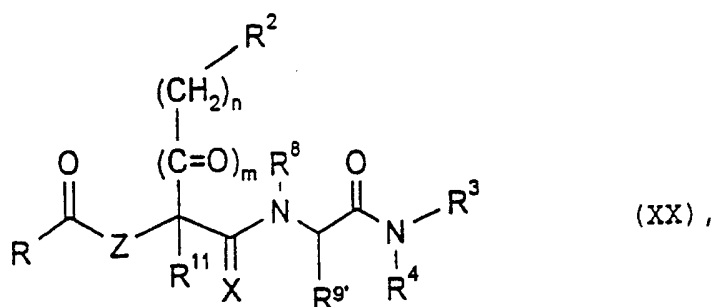


ve kterém

R^8 znamená atom vodíku, alkylový zbytek nebo fenylalkylový zbytek a

R^9 je nerozvětvená alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, která je substituována v poloze ω aminoiminomethylaminovou skupinou,

se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XX,



ve kterém

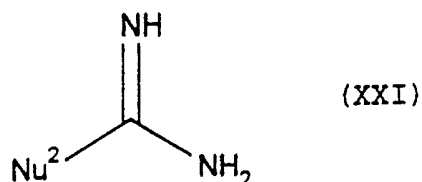
R , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X , Z , m a n jsou jak definováno v nárocích 1 až 6,

R^8 znamená atom vodíku, alkylový nebo fenylalkylový zbytek, a

22.03.99

R^9 znamená nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je substituována v poloze ω primární aminoskupinou,

s derivátem kyseliny uhličitě obecného vzorce XXI,



ve kterém

Nu^2 je odštěpitelná skupina nebo zbytek obecného vzorce XXII,



ve kterém

R^{15} a R^{16} , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atomy vodíku nebo alkylové zbytky s 1 až 3 atomy uhlíku, a

popřípadě se odštěpí ochranná skupina použitá u takto získané sloučeniny a/nebo

se takto získaná sloučenina obecného vzorce I rozdělí na své stereoizomery a/nebo

se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na své soli, zvláště pro farmaceutické použití na své fyziologicky přijatelné soli.

12. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7 pro výrobu a čištění protilátek.

13. Použití značených sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7 v testech RIA a ELISA a jako diagnostických a analytických pomocných prostředků při výzkumu neurotransmiterů.

Zastupuje: