

# PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 497**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.08.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19937304**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**  
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/07613**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/10425**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup> :

**A 61 K 31/445**

**A 61 P 15/12**

(71) Přihlašovatel:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,**  
Ingelheim am Rhein, DE;

(72) Původce:

Doods Henri, Warthausen, DE;  
Rudolf Klaus, Warthausen, DE;  
Eberlein Wolfgang, Biberach, DE;  
Engel Wolfhard, Biberach, DE;

(74) Zástupce:

**Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro potlačení  
menopauzálních návalů horka**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití antagonistů CGRP a inhibitorů uvolňování CGRP pro výrobu farmaceutického prostředku pro potlačení menopauzálních návalů horka, který jako účinnou látku obsahuje jeden nebo více antagonistů CGRP nebo/a inhibitorů uvolňování CGRP.

~~Použití antagonistů CGRP a Inhibitorů uvolňování CGRP pro výrobu~~  
~~Farmaceutického prostředku~~ <sup>el</sup> ~~pro potlačení menopauzálních návalů horka~~

**Oblast techniky**

Návaly horka jsou rozšířeným příznakem peri/postmenopauzálního syndromu, jehož fyziologie se dodnes plně nerozumí. Kromě léčby hormonální náhradou (hormone replacement therapy), která představuje komplexní intervenci spojenou s vedlejšími účinky, pro které jí nelze často trvale používat, neexistuje dosud pro tento obecně těžce hmatatelný jev žádná jednoduše proveditelná léčba s nepatrnými vedlejšími účinky.

Návaly horka jsou zapříčiněny rozšířením cév a zvýšeným průtokem krve. Již mnohokrát byla publikována domněnka, že CGRP (calcitonin gene-related peptide) má na základě vasodilatačních vlastností tohoto neuropeptidu význam při vzniku menopauzálních návalů tepla u žen s nedostatkem estrogenu ([1]: J.Endocrinol. (1995), 146 (3), 431-437; [2]: Acta Physiol.Scand. (1998), 162 (4), 517-522; [3]: Am.J.Obstet.Gynecol. (1996), 175 (3, Pt.1), 638-642). Terapeutické použití antagonistů CGRP pro léčbu menopauzálního syndromu nebylo v literatuře ještě uvedeno.

**Podstata vynálezu**

Bylo nyní zjištěno, že lze symptomatiku menopauzálních návalů horka efektivně zabránit látkami, které antagonizují účinky CGRP (antagonisté CGRP) nebo inhibují nebo zabraňují uvolňování CGRP ze senzorických

nervových zakončení (inhibitor uvolňování CGRP), nebo lze jejich účinek výrazně oslabit, přičemž se tento způsob léčby vyznačuje nepatrnými vedlejšími účinky na rozdíl od hormonální náhrady.

Předmětem vynálezu je použití antagonistů CGRP nebo/a inhibitorů uvolňování CGRP pro výrobu farmaceutického prostředku pro potlačení menopauzálních návalů horka a odpovídající farmaceutické prostředky, které obsahují jako účinnou látku jeden nebo více antagonistů CGRP nebo/a inhibitorů uvolňování CGRP.

Ve smyslu předkládaného vynálezu lze použít všechny farmaceuticky přijatelné účinné látky, které antagonizují známé účinky CGRP nebo inhibují uvolňování CGRP ze sensorických nervových zakončení.

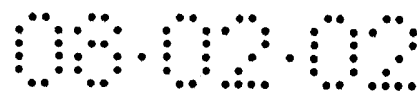
Jako antagonisté CGRP přicházejí v úvahu například deriváty aminokyselin, které jsou popsány v WO 98/11128 nebo DE 199 11 039, dále nepeptidické účinné látky, které jsou popsány v WO 98/56779, WO 98/09630 a WO 97/09046.

Jako inhibitory uvolňování CGRP přicházejí v úvahu například antagonisté serotoninu 5-HT<sub>1D</sub> jako avitriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan nebo zolmitriptan, dále antagonisté 5-HT<sub>1F</sub> nebo antagonisté NPY.

Z antagonistů CGRP popsaných v WO 98/11128 pro potlačení menopauzálních návalů horka, pro výrobu odpovídajícího farmaceutického prostředku a jako složka odpovídajícího prostředku přicházejí s výhodou v úvahu následující sloučeniny:

- (A) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (B) 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,
- (C) 1-[N<sup>2</sup>-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(pyridinyl)-piperazin,
- (D) 1-[N<sup>2</sup>-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,
- (E) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (F) 1-[N<sup>2</sup>-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (G) 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,
- (H) 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,
- (I) 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-piperidiny)-piperidin,

- (J) 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-fenylalany]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (K) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (L) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (M) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-hexyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (N) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-cyklopropylmethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (O) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-3-ethenyl-D,L-fenylalany]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (P) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylfenyl)-methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (Q) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-aminokarbony)-N-fenylamino]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (R) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(5-methoxy-4-pyrimidiny)-piperazin,
- (S) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (T) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-piperidiny)-piperidin,



- (U) 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,
- (V) 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-piperazinyl)-piperidin,
- (W) 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,
- (X) 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,
- (Y) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-butyl]-fenyl]-piperazin,
- (Z) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin,
- (AA) 1-[N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (AB) 1-[N<sup>2</sup>-[[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,
- (AC) (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,
- (AD) (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-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (AE) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibromfenyl)-methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

- (AF) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (AG) 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,
- (AH) 1-[N<sup>2</sup>-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (AI) 1-[N<sup>2</sup>-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (AJ) (R,S)-1-[2-(4-amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (AK) 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,
- (AL) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (AM) 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,
- (AN) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (AO) 1-[4-amino-N-[[4-(3-bromfenyl)-1,3-dihydro-2(1H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (AP) 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-methyl-1-piperaziny)-piperidin,

- (AQ) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (AR) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin,
- (AS) 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,
- (AT) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (AU) 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-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin,
- (AV) 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,
- (AW) 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,
- (AX) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (AY) 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,
- (AZ) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin,
- (BA) 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,

- (BB) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (BC) 1-[N<sup>6</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (BD) 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,
- (BE) 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-pyridiny)-piperidin,
- (BF) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BG) 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,
- (BH) 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,
- (BI) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidiny)-piperidin,
- (BJ) 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-ethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BK) 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,
- (BL) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,

- (BM) 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,
- (BN) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3-bromfenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin,
- (BO) 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)-piperidin,
- (BP) 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,
- (BQ) 1-[4-amino-3,5-dibrom-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin,
- (BR) 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,
- (BS) 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,
- (BT) 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,
- (BU) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridiny)-piperidin,
- (BV) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (BW) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (BX) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,

- (BY) 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-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BZ) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (CA) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (CB) 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,
- (CC) 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-pyridiny)-piperazin,
- (CD) 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)-piperidin,
- (CE) 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,
- (CF) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-pyridiny)-piperazin,
- (CG) 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,
- (CH) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-pyrrolidiny)-piperidin
- (CI) 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 a

- (CJ) 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)-piperazin,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery, jejich směsi a jejich fyziologicky přijatelné soli, přičemž sloučeniny

- (A) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (B) 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,
- (I) 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-piperidiny)-piperidin,
- (J) 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)-piperazin,
- (AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dibrom-4-methylfenyl)-methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin,
- (AF) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin a
- (AM) 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,

jejich tautomery, jejich diastereomery, jejich enantiomery, jejich směsi a jejich fyziologicky přijatelné soli, zvláště výhodné však jsou zejména sloučeniny

- (A) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin a
- (B) 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,

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

Požadované dávkování pro dosažení odpovídajícího účinku činí pro intravenózní nebo subkutánní dávku podle potřeby 0,0001 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně 0,01 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti, a pro orální, nasální nebo inhalativní dávku 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, 1 až 3 x denně.

Pokud se léčba antagonisty CGRP nebo/a inhibitory uvolňování CGRP provádí jako doplňková léčba obvyklé léčby hormonální náhradou, doporučuje se snížení výše uvedených dávek, přičemž potom dávkování může činit 1/5 výše uvedených dolních mezí až 1/1 výše uvedených horních mezí.

Přitom se antagonisté CGRP nebo/a inhibitory uvolňování CGRP mohou společně s jedním nebo více inertními obvyklými nosiči a/nebo ředidly, např. s kukuřičným škrobem, mléčným cukrem, surovým cukrem, mikrokrytalickou celulózą, stearanem hořečnatým, polyvinylpyrrolidonem, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, vodou, se směsí voda/ethanol, voda/glycerol, voda/sorbit, voda/polyethylenglykol, propylenglykolem, cetylstearylalkoholem, karboxymethylcelulózą nebo s látkami obsahující tuk jako je ztužený tuk nebo s jejich vhodnými směsi, zapracovat do obvyklého galenického prostředku jako jsou tablety, dražé, kapsle, prášek, suspenze, roztoky, dávkovací aerosoli nebo čípky.

Pro potlačení menopauzálních návalů horka jsou zvláště vhodné farmaceutické prostředky, které obsahují některou z účinných látek

- (A) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (B) 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,
- (I) 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-piperidiny)-piperidin,
- (J) 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)-piperazin,
- (AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dibrom-4-methylfenyl)-methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(methyl-1-piperaziny)-piperidin,
- (AF) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin nebo
- (AM) 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,

v některé z následujících farmaceutických forem podávání:

Kapsle pro inhalaci prášku s obsahem 1 mg účinné látky, výhodně účinné látky (A) nebo (B),

inhalační roztok pro rozprašování s obsahem 1 mg účinné látky, výhodně účinné látky (A) nebo (B),

dávkovací aerosol s hnacím plynem obsahující 1 mg účinné látky, výhodně účinné látky (A) nebo (B),

nasální sprej s obsahem 1 mg účinné látky, výhodně účinné látky (A) nebo (B),

tablety s obsahem 20 mg účinné látky, výhodně účinné látky (B),

kapsle s obsahem 20 mg účinné látky, výhodně účinné látky (B),

vodný roztok pro nasální aplikaci s obsahem 10 mg účinné látky, výhodně účinné látky (A) nebo (B),

vodný roztok pro nasální aplikaci s obsahem 5 mg účinné látky, výhodně účinné látky (A) nebo (B), nebo

suspenze pro nasální aplikaci s obsahem 20 mg účinné látky, výhodně účinné látky (A) nebo (B).

CGRP se uvolňuje senzorickými nervy, například trojklaným nervem (nervus trigeminus), který inervuje část pokožky obličeje. Ukázalo se již, že dráždění trigeminálních ganglionů u lidí způsobuje zvýšení obrazu CGRP v plazmě a vyvolává obličejovou červeň ([4]: P.J.Goadsby et al., Annals of Neurology, Vol.23, No.2, 1988, 193-196,).

Pro důkaz, že se pomocí agonistů CGRP a inhibitorů uvolňování CGRP mohou úspěšně léčit návaly horka, se stimulací trigeminálních ganglionů způsobilo zvýšené uvolňování endogenního CGRP u kosmana (marmoset), což způsobilo zvýšené prokrvení kožních cév. Účinnost následujících testovaných látek byla charakterizována stanovením intravenózně aplikované dávky, která sníží zvýšené prokrvení pokožky obličeje vyvolané endogenním CGRP o 50%:

- (A) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (B) 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,
- (AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2-(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dibrom-4-methylfenyl)-methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin,
- (AM) 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,
- (DA) sumatriptan a
- (DB) zolmitriptan.

### Příklady provedení vynálezu

Kosmani obou pohlaví (300 - 400 g) se narkotizují pentobarbitalem (zavedení 30 mg/kg, i.p., infuze 6 mg/kg(h, i.m.)). Tělesná teplota se udržuje tepelnou destičkou na 37°C. Pro uvolnění svalu se podává pankurmin (na začátku 1 mg/kg, 0,5 mg po každé hodině). Hlava zvířete se fixuje stereotaktickým přístrojem. Jakmile se pokožka hlavy otevře podélným řezem, vyvrtá se malý otvor do lebky a zavede bipolární elektroda (Rhodes SNES 100) do

trigeminálního ganglionu. Nalezení ganglionu se usnadní rentgenovým snímkem, který zviditelní kostní lebeční strukturu. Skalní kost přitom slouží jako orientace pro umístění elektrody (rentgenový přístroj CCX-Digital). Poloha elektrody v ganglionu se na konci každého experimentu kontroluje. Stimulačními parametry jsou:

10 Hz, 2 mA, 2 msec, pod dobu 30 sek.

Průtok krve v mikrocévách pokožky obličeje se zachytí průtokoměrem Lasser-Doppler se systémem Periflux Laser Doppler.

Zvířata jsou vystavena 2 až 3 stimulačním periodám v odstupech 30 minut. Přitom první stimulace slouží jako referenční hodnota pro další stimulace. Testované látky se aplikují intravenózně (i.v.) 5 minut před 2. popř. 3. stimulační periodou.

Tabulka 1: „50% dávka“ = i.v. dávka, která snižuje zvýšené prokrvení pokožky obličeje vyvolané endogením CGRP o 50%

| Substance | 50% dávka   |
|-----------|-------------|
| A         | 0,003 mg/kg |
| B         | 0,042 mg/kg |
| AC        | 0,018 mg/kg |
| AM        | 0,046 mg/kg |
| DA        | 0,280 mg/kg |
| DB        | 0,035 mg/kg |

Následující příklady popisují farmaceutické formy použití, které jako účinnou látku obsahují antagonisty CGRP nebo inhibitory uvolňování CGRP pro použití podle vynálezu, výhodně některý z derivátů aminokyselin popsanych v WO 98/11128 nebo DE 199 11 039, například některou z výše uvedených účinných látek (A) nebo (B):

### **Příklad I**

Kapsle pro inhalaci prášku s obsahem 1 mg účinné látky (A) nebo (B)

#### **Složení:**

Jedna kapsle pro inhalaci prášku obsahuje:

|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| Účinnou látku (A) nebo (B) | 1,0 mg         |
| Mléčný cukr                | 20,0 mg        |
| Kapsli z tvrdé želatiny    | <u>50,0 mg</u> |
|                            | 71,0 mg        |

#### **Způsob výroby:**

Účinná látka se namele na velikost částic, která je vhodná pro inhalaci. Namletá účinná látka se homogenně smíchá s mléčným cukrem. Směs se naplní do kapsle z tvrdé želatiny.

### **Příklad II**

Inhalační roztok pro Respimat<sup>®</sup> s obsahem 1 mg účinné látky (A) nebo (B)

#### **Složení:**

Jeden zdvih obsahuje:

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| Účinnou látku (A) nebo (B) | 1,0 mg    |
| Benzalkoniumchlorid        | 0,002 mg  |
| Dinátriumedetát            | 0,0075 mg |

Vodu, čištěnou

15,0 µl

Způsob výroby:

Účinná látka a benzalkoniumchlorid se rozpustily ve vodě a naplnily do zásobníků Respimat®.

**Příklad III**

Inhalační roztok pro rozprašovač s obsahem 1 mg účinné látky (A) nebo (B)

Složení:

Jedna lahvička obsahuje:

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| Účinnou látku (A) nebo (B) | 0,1 g   |
| Chlorid sodný              | 0,18 g  |
| Benzalkoniumchlorid        | 0,002 g |
| Vodu, čištěnou             | 20,0 ml |

Způsob výroby:

Účinná látka, chlorid sodný a benzalkoniumchlorid se rozpustí ve vodě.

#### **Příklad IV**

Dávkovací aerosol s hnacím plynem obsahující 1 mg účinné látky (A) nebo (B)

##### Složení:

Jeden zdvih obsahuje:

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| Účinnou látku (A) nebo (B) | 1,0 mg  |
| Lecitin                    | 0,1 %   |
| Hnací plyn                 | 50,0 µl |

##### Způsob výroby:

Mikronizovaná účinná látka se ve směsi s lecitinem a hnacím plynem homogenně suspenduje. Suspenze se naplní do tlakové nádoby s dávkovacím ventilem.

#### **Příklad V**

Nasální sprej s obsahem 1 mg účinné látky (A) nebo (B)

##### Složení:

Jeden rozstřík obsahuje:

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| Účinnou látku (A) nebo (B) | 1,0 mg  |
| Mannit                     | 5,0 mg  |
| Dinatriumedetát            | 0,05 mg |
| Kyselinu askorbovou        | 1,0 mg  |

Vodu, čištěnou

0,1 ml

Způsob výroby:

Účinná látka a pomocné látky se rozpustí ve vodě a naplní do odpovídajícího obalu.

**Příklad VI**

Injekční roztok s obsahem 5 mg účinné látky (A) nebo (B) na 5 ml

Složení:

|                                                                                           |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Účinná látka (A) nebo (B) v bazické formě                                                 | 5 mg               |
| Kyselina/solitivorná látka v množství,<br>které je odpovídající pro tvorbu neutrální soli | dle potřeby (q.s.) |
| Glukóza                                                                                   | 250 mg             |
| Albumin (lidské serum)                                                                    | 10 mg              |
| Glykofurol                                                                                | 250 mg             |
| Voda pro injekční účely                                                                   | 5 ml               |

Výroba:

Glykofurol a glukóza se rozpustí ve vodě pro injekční účely (Wfl); přidá se lidské serum albumin; přidá se solitivorná látka; při zahřátí se rozpustí účinná látka; vodou pro injekční účely (Wfl) se doplní na použitelný objem; v atmosféře dusíku se naplní do ampulí.

### Příklad VII

Injekční roztok pro subkutánní aplikaci s obsahem 5 mg účinné látky (A) nebo (B) na 1 ml

#### Složení:

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| Účinná látka (A) nebo (B) | 5 mg  |
| Glukóza                   | 50 mg |
| Polysorbát 80 = Tween 80  | 2 mg  |
| Voda pro injekční účely   | 1 ml  |

#### Výroba:

Glukóza a polysorbát se rozpustí ve vodě pro injekční účely; při zahřátí popř. ultrazvuku se rozpustí účinná látka; vodou pro injekční účely se doplní na použitelný objem; v atmosféře inertního plynu se naplní do ampulí.

### Příklad VIII

Injekční roztok s obsahem 100 mg účinné látky (A) nebo (B) na 10 ml

#### Složení:

|                                                                                 |        |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Účinná látka (A) nebo (B)                                                       | 100 mg |
| Dihydrogenfosforečnan draselný = $\text{KH}_2\text{PO}_4$                       | 12 mg  |
| Hydrogenfosforečnan sodný = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2 mg   |
| Chlorid sodný                                                                   | 180 mg |

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Albumin (lidské serum)  | 50 mg |
| Polysorbát 80           | 20 mg |
| Voda pro injekční účely | 10 ml |

Výroba:

Polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný a hydrogenfosforečnan sodný se rozpustí ve vodě pro injekční účely (Wfl); přidá se lidské serum albumin; při zahřátí se rozpustí účinná látka; vodou pro injekční účely (Wfl) se doplní na použitelný objem; naplní se do ampulí.

**Příklad IX**

Lyofilizát s obsahem 10 mg účinné látky (A) nebo (B)

Složení:

|                                                                                          |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Účinná látka (A) nebo (B) v bazické formě                                                | 10 mg              |
| Kyselina/solitvorná látka v množství,<br>které je odpovídající pro tvorbu neutrální soli | dle potřeby (q.s.) |
| Mannit                                                                                   | 300 mg             |
| Voda pro injekční účely ad                                                               | 2 ml               |

Výroba:

Mannit se rozpustí ve vodě pro injekční účely (Wfl); přidá se solitvorná látka; při zahřátí se rozpustí účinná látka; vodou pro injekční účely se doplní na použitelný objem; naplní se do lékovek; vymrazením se vysuší.

Rozpouštědlo pro lyofilizát:

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| Polysorbát 80 = Tween 80 | 20 mg  |
| Mannit                   | 200 mg |
| Voda pro injekční účely  | 10 ml  |

Výroba:

Polysorbát 80 a mannit se rozpustí ve vodě pro injekční účely (WfI); naplní se do ampulí.

Příklad X

Lyofilizát s obsahem 5 mg účinné látky (A) nebo (B)

Složení:

|                                                                                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Účinná látka (A) nebo (B) v bazické formě                                            | 5 mg |
| Polární nebo nepochární rozpouštědlo,<br>které lze odstranit při sušení vymrazováním | 1 ml |

Výroba:

Účinná látka se rozpustí ve vhodném rozpouštědle; naplní se do lékovek; vysuší se vymrazováním.

Rozpouštědlo pro lyofilizát:

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| Polysorbát 80 = Tween 80 | 5 mg   |
| Mannit                   | 100 mg |
| Voda injekční účely      | 2 ml   |

Výroba:

Polysorbát 80 a mannit se rozpustí ve vodě pro injekční účely (Wfl); naplní se do ampulí.

### **Příklad XI**

Tablety s obsahem 20 mg účinné látky (A) nebo (B)

#### **Složení:**

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Účinná látka (A) nebo (B) | 20 mg  |
| Laktóza                   | 120 mg |
| Kukuřičný škrob           | 40 mg  |
| Stearan hořečnatý         | 2 mg   |
| Povidon K 25              | 18 mg  |

#### **Výroba:**

Účinná látka, laktóza a kukuřičný škrob se homogenně smíchají; směs se granuluje vodným roztokem povidonu; přimíchá se stearan hořečnatý; vylisuje se na tabletovacím lisu; hmotnost tablety 200 mg.

### **Příklad XII**

Kapsle s obsahem 20 mg účinné látky (A) nebo (B)

#### **Složení:**

|                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| Účinná látka (A) nebo (B)           | 20 mg |
| Kukuřičný škrob                     | 80 mg |
| Kyselina křemičitá, vysokodisperzní | 5 mg  |

Stearan hořečnatý

2,5 mg

Výroba:

Účinná látka, kukuřičný škrob a kyselina křemičitá se homogenně smíchají; přimíchá se stearan hořečnatý; směs se plní na kapslovacím stroji do kapslí z tvrdé želatiny velikosti 3.

**Příklad XIII**

Čípky s obsahem 50 mg účinné látky (A) nebo B)

Složení:

Účinná látka (A) nebo (B)

50 mg

Ztužený tuk (Adeps solidus) q.s.

1700 mg

Výroba:

Ztužený tuk se roztaví při teplotě ca. 38°C; namletá účinná látka se homogenně disperguje v roztaveném tuku; po ochlazení na ca. 35°C sa nalévá do předchlazených forem.

**Příklad XIV**

Vodný roztok pro nasální aplikaci s obsahem 10 mg účinné látky (A) nebo (B)

Složení:

Účinná látka (A) nebo (B)

10,0 mg

Kyselina chlorovodíková v množství,  
které je potřebné pro tvorbu neutrální soli

|                                              |          |
|----------------------------------------------|----------|
| Methylester kyseliny p-hydroxybenzoové (PHB) | 0,01 mg  |
| Propylester kyseliny p-hydroxybenzoové (PHB) | 0,005 mg |
| Voda, čištěná                                | 1,0 ml   |

Výroba:

Účinná látka se rozpustí ve vyčištěné vodě; přidává se kyselina chlorovodíková dokud není roztok čirý; přidá se methyl a propylester kyseliny p-hydroxybenzoové; roztok se doplní vyčištěnou vodou na použitelný objem; roztok se sterilně zfiltruje a naplní do odpovídajícího obalu.

Příklad XV

Vodný roztok pro nasální aplikaci s obsahem 5 mg účinné látky (A) nebo (B)

Složení:

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Účinná látka (A) nebo (B) | 5 mg   |
| 1,2-Propandiol            | 300 mg |
| Hydroxyethylcelulóza      | 5 mg   |
| Kyselina sorbová          | 1 mg   |
| Voda, čištěná ad          | 1 ml   |

Výroba:

Účinná látka se rozpustí v 1,2-propandiolu; vyrobí se roztok hydroxyethylcelulózy ve vyčištěné vodě obsahující kyselinu sorbovou a přidá se k roztoku účinné látky; roztok se sterilně zfiltruje a naplní do odpovídajícího obalu.

### **Příklad XVI**

Vodný roztok pro intravenozní aplikaci s obsahem 5 mg účinné látky (A) nebo (B)

#### **Složení:**

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Účinná látka (A) nebo (B)     | 5 mg   |
| 1,2-Propandiol                | 300 mg |
| Mannit                        | 50 mg  |
| Voda pro injekční účely (Wfl) | 1 ml   |

#### **Výroba:**

Účinná látka se rozpustí v 1,2-propandiolu; roztok se doplní vodou pro injekční účely na použitelný objem; přidá se mannit a doplní vodou pro injekční účely na použitelný objem; roztok se sterilně zfiltruje, naplní do jednotlivých obalů a autoklávuje.

### **Příklad VXII**

Liposomální formulace pro intravenózní injekci s obsahem 7,5 mg účinné látky (A) nebo (B)

#### **Složení:**

|                                    |          |
|------------------------------------|----------|
| Účinná látka (A) nebo (B)          | 7,5 mg   |
| Vaječný lecitin, např. Lipoid E 80 | 100,0 mg |

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Cholesterol             | 50,0 mg |
| Glycerol                | 50,0 mg |
| Voda pro injekční účely | 1,0 ml  |

Výroba:

Účinná látka se rozpustí ve směsi lecitinu a cholesterolu; roztok se přidá ke směsi glycerolu a vody pro injekční účely (WfI) a homogenizuje vysokotlakou homogenizací nebo mikrofluidizační technikou; takto získaná liposomální formulace se při aseptických podmínkách naplní do odpovídajících obalů.

**Příklad XVIII**

Suspenze pro nasální aplikaci s obsahem 20 mg účinné látky (A) nebo (B)

Složení:

|                                                                         |                    |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Účinná látka (A) nebo (B)                                               | 20,0 mg            |
| Karboxymethylcelulóza (CMC)                                             | 20,0 mg            |
| Hydrogenfosforečnan sodný/<br>dihydrogenfosforečnan sodný - pufr pH 6,8 | dle potřeby (q.s.) |
| Chlorid sodný                                                           | 8,0 mg             |
| Methylester kyseliny p-hydroxybenzoové                                  | 0,01 mg            |
| Propylester kyseliny p-hydroxybenzoové                                  | 0,003 mg           |
| Voda, vyčištěná                                                         | 1,0 ml             |

Výroba:

Účinná látka se suspenduje ve vodném roztoku CMC; ostatní složky se postupně přidávají do suspenze a suspenze se doplní vyčištěnou vodou na použitelný objem.

### **Příklad XIX**

Vodný roztok pro subkutánní aplikaci s obsahem 10 mg účinné látky (A) nebo (B)

#### **Složení:**

|                                                                         |                    |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Účinná látka (A) nebo (B)                                               | 10,0 mg            |
| Hydrogenfosforečnan sodný/<br>dihydrogenfosforečnan sodný - pufr pH 7,0 | dle potřeby (q.s.) |
| Chlorid sodný                                                           | 4,0 mg             |
| Voda pro injekční účely                                                 | 0,5 ml             |

#### **Výroba:**

Účinná látka se rozpustí v roztoku fosfátového pufru, po přidavku kuchyňské soli se roztok doplní vodou na použitelný objem. Roztok se sterilně zfiltruje a po naplnění do odpovídajícího obalu se autoklávuje.

### **Příklad XX**

Vodný roztok pro subkutánní aplikaci s obsahem 5 mg účinné látky (A) nebo (B)

#### **Složení:**

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Účinná látka (A) nebo (B) | 5,0 mg |
| Polysorbát 80             | 0,5 mg |
| Voda pro injekční účely   | 0,5 ml |

Výroba:

Účinná látka se suspenduje v roztoku polysorbátu 80 a vhodnou dispergační technikou (např. mletí za mokra, vysokotlaká homogenizace, mikrofluidizace atd.) se velikost částic zmenší na ca. 1  $\mu\text{m}$ . Suspenze se naplní při aseptických podmínkách do odpovídajícího obalu.

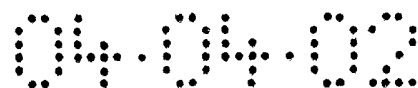
Zastupuje:

### Patentové nároky

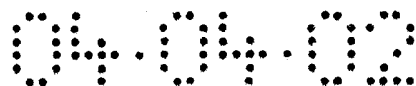
1. Použití účinné látky vybrané z antagonistů CGRP a inhibitorů uvolňování CGRP pro výrobu farmaceutického prostředku pro potlačení menopauzálních návalů horka.
2. Použití podle nároku 1, přičemž farmaceutický prostředek obsahuje pouze jednu účinnou látku.
3. Použití podle nároku 1, přičemž účinnou látkou je antagonist CGRP.
4. Použití podle nároku 3, přičemž antagonist CGRP je vybrán ze skupiny, která zahrnuje sloučeniny:
  - (A) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
  - (B) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
  - (C) 1-[N<sup>2</sup>-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
  - (D) 1-[N<sup>2</sup>-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,
  - (E) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

- (F) 1-[N<sup>2</sup>-[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-pyridiny)-piperazin,
- (G) 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,
- (H) 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,
- (I) 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-piperidiny)-piperidin,
- (J) 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)-piperazin,
- (K) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (L) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (M) 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,
- (N) 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,
- (O) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-3-ethenyl-D,L-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (P) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylfenyl)-methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,

- (Q) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-aminokarbonyl]-N-fenylamino]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (R) 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,
- (S) 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,
- (T) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (U) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-[3-(dimethylamino)-propyl]-piperazin,
- (V) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin,
- (W) 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)-karbonyl]-piperazin,
- (X) 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-piperaziny)-karbonyl]-piperazin,
- (Y) 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,
- (Z) 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,
- (AA) 1-[N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin,



- (AB) 1-[N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dibrom-4-methylfenyl)-methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin,
- (AD) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyfenyl)-methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-pipridiny)-piperidin,
- (AE) (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,
- (AF) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (AG) 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,
- (AH) 1-[N<sup>2</sup>-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (AI) 1-[N<sup>2</sup>-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (AJ) (R,S)-1-[2-(4-amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (AK) 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,
- (AL) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,



- (AM) 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,
- (AN) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (AO) 1-[4-amino-N-[[4-(3-bromfenyl)-1,3-dihydro-2(1H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-3,5-dibrom-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (AP) 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-methyl-1-piperaziny)-piperidin,
- (AQ) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (AR) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin,
- (AS) 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,
- (AT) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (AU) 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-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin,
- (AV) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(12H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidiny]-piperidin,
- (AW) 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,

- (AX) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (AY) 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,
- (AZ) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-piperazin,
- (BA) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-fenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (BB) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (BC) 1-[N<sup>6</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysy]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (BD) 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,
- (BE) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BF) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BG) 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,
- (BH) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalany]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidiny)-piperidin,

- (BI) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin,
- (BJ) 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,
- (BK) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-hydroxyfenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (BL) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (BM) 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-piperidinyl)-piperidin,
- (BN) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[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,
- (BO) 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,
- (BP) 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)-piperazin,
- (BQ) 1-[4-amino-3,5-dibrom-[[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,
- (BR) 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,
- (BS) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (BT) 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,

- (BU) 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,
- (BV) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (BW) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (BX) 1-[3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]-karbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (BY) 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-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BZ) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (CA) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (CB) 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,
- (CC) 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-pyridinyl)-piperazin,
- (CD) 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)-piperidin,
- (CE) 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,

- (CF) 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,
- (CG) 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,
- (CH) 1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]-karbonyl]-D-fenylalanyl]-4-(1-pyrrolidiny)-piperidin,
- (CI) 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 a
- (CJ) 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)-piperazin,

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

5. Farmaceutický prostředek pro potlačení menopauzálních návalů horka, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vedle případně jednoho nebo více inertních nosičů a/nebo ředidel obsahuje jako účinnou látku jeden nebo více antagonistů CGRP vybraných ze skupiny podle nároku 4.

Zastupuje: