Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 05-7943

54 **TÍTULO** DERIVADOS DE N-(1-BENCIL-2-OXO-2-(PIPERAZINIL) ETIL-3-PIPERIDINCARBOXAMIDA Y COMPUESTOS RELACIONADOS COMO ANTAGONISTAS DE CGRP PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR DE CABEZA

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/495, 31/4535, 31/5415, A61P 25/06

71 **SOLICITANTE** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO Ingelheim, República Federal de Alemania.

74 **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438 019 de Usaquén

22 **BOGOTÁ, D.C.,** 10/08/2005

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05079343 08OCT2004 Folios: 331
Fecha (AMD): 2004-10-18 17:25:33
Tramite : 811 PCT-PATENT 373 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 14-08-05

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim,
República Federal de Alemania
Domicilio: Ingelheim,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

(3) REPRESENTANTE AP DERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

(4) INVENTOR (ES) (72)

1. **Eckhart BAUER**
Nickeleshalde 11,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

2. **Kai GERLACH**
Mondstrasse 18/1,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

3. **Rudolf HURNAUS**
Silcherstrasse 19,
88400 Biberach
República Federal de Alemania

4. **Stephan Georg MUELLER**
Malzerstrasse 13,
88447 Warthausen,
República Federal de Alemania

5. **Klaus RUDOLF**
Oeschweg 11,
88447 Wathausen,
República Federal de Alemania

6. **Marcus SCHINDLER**
Bonifaz-Locher-Weg 6,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

7. **Dirk STENKAMP**
Bonifaz-Locher-Weg 8,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/000087 Fecha: 9 de Enero de 2004
Publicación Internacional No. WO 2004/063171 A1 Fecha: 29 de Julio de2004

(6) Título (54)

DERIVADOS DE N-(1-BENCIL-2-OXO-2-(PIPERACINIL)ETIL)-1-PIPERIDINCARBOXAMIDA Y COMPUESTOS RELACIONADOS COMO ANTAGONISTAS DE CGRP PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR DE CABEZA

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 239/80 A61K31/505. 31/55 31/435. 31/54 A61P25/04

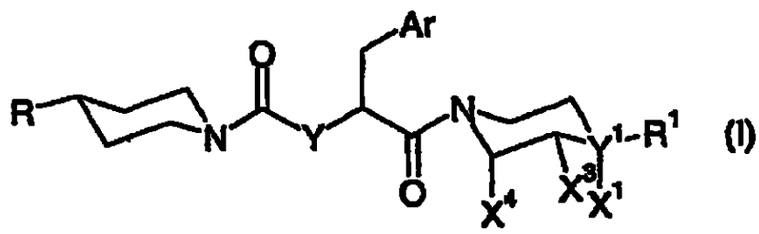
(8) Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	14 de Enero de 2003	103 00 973.6

(9) **Comprobante de pago No.:** 05 – 53.303 **Fecha:** 18 de Julio de 2005

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 443.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/063171 **A1**
   Descripción:
   Páginas 1-121 en el idioma original
   Páginas 1-103 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 1-8
   Figuras: Número (s) _____
2. ☒ **Forma PCT/RO/101.** PCT Request
3. ☐ **Forma PCT/RO/106.** Invitation to Correct Defects.
4. ☐ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220.** Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.
7. ☒ **Forma PCT/IB/304.** Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.
8. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notification Of The Recoding Of A Change.
   Descripción De Modificación:
   Cambio de dirección del Inventor **Marcus SHINDLER**
   Cambio de dirección del Inventor **Kai GERLACH**
9. ☒ **Forma PCT/IB/308.** Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.
10. ☒ **Forma PCT/IB/332.** Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.
11. ☒ **Forma PCT/IPEA/401.** PCT Demand
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/402.** Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408.** Written Opinion.
14. ☒ **Forma PCT/IPEA/416.** Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.
15. ☒ **Forma PCT/IPEA/409.** Informe Del Examen Preliminar Internacional.
16. ☐ Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.
17. ☐ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
Germany

Eingang GD Patents
16. Aug. 2004
SB | gesehen | erledigt

Date of mailing (day/month/year): 03 August 2004 (03.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference: 1-1453	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No.: PCT/EP2004/000087	International filing date (day/month/year): 09 January 2004 (09.01.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address:
SCHINDLER, Marcus
Kapellenweg 3
88400 Biberach
Germany

EINGEGANGEN
17. Aug. 2004
Erled. .....

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address:
SCHINDLER, Marcus
Bonifaz-Locher-Weg 6
88400 Biberach
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bruno LE FEUVRE
Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Telephone No. (41-22) 338 7096

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
Germany

Eingang GD Patents
16. Aug. 2004

SB	gesehen	erledigt
Vis		

Date of mailing (day/month/year)	
03 August 2004 (03.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
1-1453	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/EP2004/000087	09 January 2004 (09.01.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
SCHINDLER, Marcus Kapellenweg 3 88400 Biberach Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

EINGEGANGEN
17 Aug. 2004
Erled. .....

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
SCHINDLER, Marcus Bonifaz-Locher-Weg 6 88400 Biberach Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bruno LE FEUVRE
Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Telephone No. (41-22) 338 7096

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

2

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. ----------

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----------
está constituída y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER ----------

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

08 AGO 2005

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos para la Nación US $ 6.-
Fondo Rotatorio US $ 100.-
Tasa consular US $ 1 x DM 1,60 = DM 169.60 **PAGADO**

BOL [illegible]

[illegible] DE COLOMBIA
[illegible] MUNICIPAL

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACIONES
ENE -1 A 11:44
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD SOBRE EL TEXTO
LEGALIZACIONES
CANCILLERIA DE BOGOTA D.C.

CONSULADO DE COLOMBIA
08 AGO 200
JUAN MANUEL [illegible] MEDINA

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SIGMA
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D.E. - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como ante tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM
in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa. ppa.

Dr. Dieter Laudien — Dr. Gerhard Huber
Signature — Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



UR.Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.

2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

COMO NOTARIO DEL DE BOGOTA, HAGO FOTOCOPIA COINCIDE CON LA QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 AGO 2005
JUAN MANUEL [illegible] MEDINA

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim

- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedrückten Dienst - ~~Schnellpress~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts
(Dr. Hans Paul Tillenberg)

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM 20,-
Mainz, den 13. DEZ. 1995

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON SU ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 AGO 2005
JUAN MANUEL MEDINA

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

11

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringen Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible
El notario suplente
del notario de Ingelheim
Prof. Dr. W[illegible]

(Hilo y oblea roja en relieve:)
El notario suplente - Ingelheim

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Maguncia)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

08 AGO 2005

JUAN MANUEL [illegible] NOTARIA [illegible] SABANA

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos noventa y cinco

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalizacion
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 189 del 19 de diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.

Pagados derechos y Fondo Rotatorio US$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARMINDA [illegible]
TRADUCTORA E INTERPRETE [illegible]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL DOCUMENTO QUE SE TUVO A LA VISTA

08 AGO 2005

MEDINA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA) EN ESTA NOTARIA.

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

10 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO DE BOGOTA, D.C. FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL QUE HE TENIDO A LA VISTA

08 AGO 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA SE AUTENTICA EN EL PRESENTE DOCUMENTO EN EJERCICIO DE LAS FUNCIONES

TELEFAX (57) (1) 35 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)7407575 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

13

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

COPIA AUTENTICA
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE ANTECEDE CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
08 AGO 2005
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 11 ENE 1996

Ante MI, PABLO MENDEZ BARAJAS.S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA,

Compareció(eron) [illegible]

quien(es) exhibió(ieron) la(s) C. [illegible]

y la(s) Libreta(s) Militar(es) [illegible]

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.

COPIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE FOTOCOPIA CONCUERDA FIELMENTE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

08 AGO 2005

MEDINA

CAVELIER
AB GAD S
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

14

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Eckhart BAUER**
2. **Kai GERLACH**
3. **Rudolf HURNAUS**
4. **Stephan Georg MUELLER**

Domiciliado(s)

en

1. **Nickelesshalde 11, 88400 Biberach, Alemania**
2. **Mondstrasse 18/1, 88400 Biberach, Alemania**
3. **Silcherstr. 19, 88400 Biberach, Alemania**
4. **Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Derivados de N-(1-bencil-2 oxo-2-(1-piperazinil)etil)-1-piperidin-carboxamida y uso de compuestos relacionados como antagonistas de CGRP para el tratamiento de dolor de cabeza

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania**

s los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. **Eckhart BAUER**
2. **Kai GERLACH**
3. **Rudolf HURNAUS**
4. **Stephan Georg MUELLER**

of

1. **Nickelesshalde 11, 88400 Biberach, Germany**
2. **Mondstrasse 18/1, 88400 Biberach, Germany**
3. **Silcherstr. 19, 88400 Biberach, Germany**
4. **Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"N- (1-BENZYL-2-OXO-2- (1-PIPERAZINYL) ETHYL) -1-PIPERIDINCARBOXAMID-DERIVATES AND RELATED COMPOUNDS USE AS CGRP-ANTAGONISTS FOR TREATING A HEADACHE"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **Boehringer Ingelheim International GmbH**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Eckhart BAUER Kai GERLACH Rudolf HURNAUS Stephan Georg MUELLER

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01- 374

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ Ante mí, Notario Público de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____

200 ____ before me, a Notary Public of

_____

personally appeared _____

_____

_____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

© CAVELIER ABOGADOS

Urkundenrolle I Nr. 328/2005

Notariat I Zeppelinring 56,88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Eckhart Bauer, Diplom-Biochemiker,
   geb. am 06.06.1946,
   wohnhaft in Nickeleshalde 11, 88400 Biberach,
   -persönlich bekannt-,

2. Herrn Dr. Kai Gerlach, Diplom-Chemiker, geb. am 24.12.1968,
   wohnhaft in Mondstr. 18/1, 88400 Biberach,
   -persönlich bekannt-,

3. Herrn Dr. Rudolf Hurnaus, Diplom-Chemiker, geb. am 08.06.1941,
   wohnhaft in Silcherstr. 19, 88400 Biberach,
   -persönlich bekannt-,

4. Herrn Dr. Stephan Georg Müller, Diplom-Chemiker,
   wohnhaft in Mälzergasse 13, 88447 Warthausen,
   -persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 27.06.2005
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar Fuchsschwanz
3. in seiner/ihrer Eigenschaft als öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notariats Biberach an der Riss

Bestätigt
5. in Ravensburg 6. am 30. Juni 05
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 a - 328/05
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift
   Landgericht Ravensburg
   Dr. Stenz

TRADUCCION OFICIAL No. 10854

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

1. Eckhart BAUER
2. Kai GERLACH
3. Rudolf HURNAUS
3. Stephan Georg MUELLER

domiciliado(s) en

1. Nickeleshalde 11, 88400 Biberach, Alemania
2. Mondstrasse 18/1, 88400 Biberach, Alemania
3. Silcherstr. 19, 88400 Biberach, Alemania
4. Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"DERIVADOS DE N- (1-BENCIL-2-OXO-2- (1-PIPERAZINIL) ETI) -1- PIPERIDINCARBOXAMIDA Y USO DE COMPUESTOS RELACIONADOS COMO ANTAGONISTAS DE CGRP PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR DE CABEZA"

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay cuatro firmas ilegibles de los mencionados señores.

Protocolo notarial I Nr. 328/2005

Notaría I Zeppelingring 56, 88400
Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Dr. Eckhart Bauer, Diplom-Bioquímico, nacido el 06.06.1946, domiciliado en Nickeleshalde 11, 88400 Biberach, -a quien conozco en persona-,

2. Dr. Kai Gerlach, Diplom-Químico, nacido el 24.12.1968, domiciliado en Mondstr. 18/1, 88400 Biberach, -a quien conozco en persona-,

3. Dr. Rudolf Humaus, Diplom-Químico, nacido el 08.06.1941, domiciliado en Silcherstr. 19, 88400 Biberach, -a quien conozco en persona-,

4. Dr. Stephan Georg Müller , Diplom-Químico domiciliado en Mälzergasse 13, 88447 Warthausen -a quien conozco en persona-,

Biberach, 27.06.2005

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz (sello redondo en tinta)

Notario Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial de la notaría de Biberach an der Riss

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.569 Minjusticia

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 30 de junio 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a – 318/05

9. Sello

Tribunal Regional de Ravensburg

10. Firma

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 15 de julio de 2005

C. 2439

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.619 MinJusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (LA) (OS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA D.C. 19 JUL 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 19 P 2:28

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

135055

Luz Arriaga

COTEJA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Klaus RUDOLF**
2. **Marcus SCHINDLER**
3. **Dirk STENKAMP**

Domiciliado(s)

en

1. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania**
2. **Bonifaz-Locher- Weg 6, 88400 Biberach, Alemania**
3. **Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Derivados de N-(1-bencil-2-oxo-2-(1-piperazinil)etil)-1-piperidin-carboxamida y uso de compuestos Relac: macos como antagonistas de CGRP para el Tratamiento de dolor de cabeza

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. **Klaus RUDOLF**
2. **Marcus SCHINDLER**
3. **Dirk STENKAMP**

of

1. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Germany**
2. **Bonifaz-Locher- Weg 6, 88400 Biberach, Germany**
3. **Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"N- (1-BENZYL-2-OXO-2- (1-PIPERAZINYL) ETHYL) -1-PIPERIDINCARBOXAMID-DERIVATES AND RELATED COMPOUNDS USE AS CGRP-ANTAGONISTS FOR TREATING A HEADACHE"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **Boehringer Ingelheim International GmbH**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Klaus RUDOLF Marcus SCHINDLER Dirk STENKAMP

© CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ Ante mí, Notario Público de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____

200 ____ before me, a Notary Public of

_____

personally appeared _____

_____

_____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

© CAVELIER ABOGADOS

Urkundenrolle I Nr. 329/2005

Notariat I Zeppelinring 56,88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Klaus Rudolf, Diplom-Chemiker, geb. am 18.05.1959, wohnhaft in Öschweg 11, 88447 Warthausen, -persönlich bekannt-,

2. Herrn Dr. Marcus Schindler, Diplom-Biologe, geb. am 17.09.1966, wohnhaft in Bonifaz-Locher-Weg 6, 88400 Biberach, -persönlich bekannt-,

3. Herrn Dr. Dirk Stenkamp, geb. am 28.12.1969, wohnhaft in Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, -persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 27.06.2005
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar Fuchsschwanz
3. in seiner/ihrer Eigenschaft als öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notariats Biberach an der Riss

Bestätigt
5. in Ravensburg 6 am 30. Juni 05
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr 910 a - 218/05
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift
Landgericht Ravensburg
Steinle

TRADUCCION OFICIAL No. 10854

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

1. Klaus RUDOLF
2. Marcus SCHINDLER
3. Dirk STENKAMP

domiciliado(s) en

of

1. Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania
2. Bonifaz-Locher- Weg 6, 88400 Biberach, Alemania
3 Bonifaz-Locher-Weg 8,88400 Biberach, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"DERIVADOS DE N- (1-BENCIL-2-OXO-2- (1-PIPERAZINIL) ETI) -1- PIPERIDINCARBOXAMIDA Y USO DE COMPUESTOS RELACIONADOS COMO ANTAGONISTAS DE CGRP PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR DE CABEZA"

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay tres firmas ilegibles de los mencionados señores.

Protocolo notarial I Nr. 329/2005

Notaría I Zeppelingring 56, 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Dr. Klaus Rudolf, Diplom-Químico, nacido el 18.05.1959, domiciliado en Öschweg 11, 88447 Warthausen, -a quien conozco en persona-,

2. Dr. Marcus Schindler, Diplom-Biólogo, nacido el 17.09.1966, domiciliado en Bonifaz-Locher-Weg 6, 88400 Biberach, -a quien conozco en persona-,

3. Dr. Dirk Stenkamp, nacido el 28.12.1969, domiciliado en Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, -a quien conozco en persona-,

Biberach, 27.06.2005

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz (sello redondo en tinta)

Notario Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial de la notaría de Biberach an der Riss

LUZ ARRIAGA DE HERRER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.569 Minjusticia

21

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 30 de junio 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a – 318/05

9. Sello

Tribunal Regional de Ravensburg

10. Firma

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 15 de julio de 2005

C. 2250

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA-INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Ministerio

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Braga de Hebel

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 19 JUL 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 19 P 2:28

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

13505b

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Juli 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/063171 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 239/80, 243/02, 471/04, 285/36, 249/08, 403/12, 417/12, 405/12, A61K 31/505, 31/55, 31/435, 31/54

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000087

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2004 (09.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 00 973.6 14. Januar 2003 (14.01.2003) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BAUER, Eckhart [DE/DE]; Nickelesbalde 11, 88400 Biberach (DE). GERLACH, Kai [DE/DE]; Sammlungsgasse 2, 89073 Ulm (DE). HURNAUS, Rudolf [DE/DE]; Silcherstr. 19, 88400 Biberach (DE). MUELLER, Stephan Georg [DE/DE]; Milizerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Ooschweg 11, 88447 Warthausen (DE). SCHINDLER, Marcus [DE/DE]; Kapellenweg 3, 88400 Biberach (DE). STENKAMP, Dirk [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

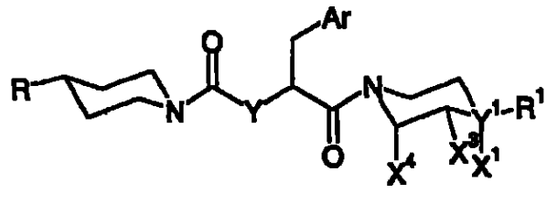
(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: N- (1-BENZYL-2-OXO-2- (1-PIPERAZINYL) ETHYL) -1-PIPERIDINCARBOXAMID-DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS USE AS CGRP-ANTAGONISTS FOR TREATING A HEADACHE

(54) Bezeichnung: N- (1-BENZYL-2-OXO-2- (1-PIPERAZINYL) ETHYL) -1-PIPERIDINCARBOXAMID-DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS CGRP-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON KOPFSCHMERZEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to carboxylic acids and esters of a general formula (I), wherein Ar, R, R^1, X^1, X^3, X^4, Y and Y^1 have a definition given in a claim 1. Said invention also relates to tautomers, the enantiomers, mixtures and salts thereof, in particular to physiologically compatible salts containing organic or inorganic acids or bases, drugs containing said compounds using them as CGRT antagonists for treating a headache and to method for the production and use thereof for producing and cleaning antibodies and as labelled compounds for RIA and ELISA biological dosages and, finally as auxiliary diagnostics or analytics for neutrotransmitters.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel (I), in der Ar, R, R^1, X^1, X^3, X^4, Y und Y^1 wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung als CGRP-Antagonisten zur Behandlung von Kopfschmerzen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Erzeugung und Reinigung von Antikörpern und als markierte Verbindungen in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der Neutrotransmitter-Forschung.

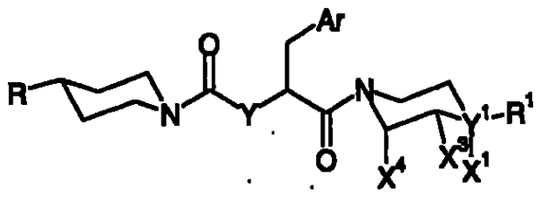
WO 2004/063171 A1

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

N-(1-BENZYL-2-OXO-2-(1-PIPERAZINYL)ETHYL)-1-PIPERIDINCARBOXAMID-DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS CGRP-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON KOPFSCHMERZEN

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Carbonsäuren und deren Ester der allgemeinen Formel



, (I)

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze; insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxidothiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch je eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl- oder 1,3-Thiazolyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein

kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, oder 1,3-Thiazolyl-Gruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonyl-Gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Tetrahydro-1-naphthyl, Tetrahydro-2-naphthyl-, 1*H*-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1*H*-indol-3-yl-, 1-Formyl-1*H*-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1*H*-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1*H*-indazol-3-yl-, Benzo[b]furyl-, 2,3-Dihydrobenzo[b]furyl-, Benzo[b]thienyl, Pyridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, C_{3-6}-Cycloalkylgruppen, Phenylalkylgruppen, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyano-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die Methylen- oder die -NH-Gruppe,

Y^1 das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

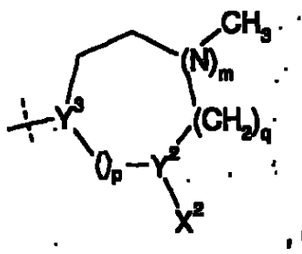
X^1 das freie Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y^1 das Kohlenstoffatom ist, ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

X^3 und X^4 jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X^1, X^2, X^3 oder X^4 eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält,

und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



, (IIa)

in der

Y^2 das Kohlenstoff- oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3, das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

$$CH_2CO_2R^2 \quad , (III)$$

In der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen C_{1-6}-Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

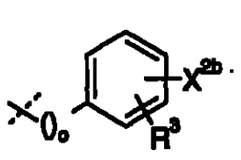
p die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

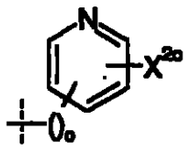
wobei die Summe von m, p und q die Werte 1, 2 oder 3 annehmen kann,

bedeuten,

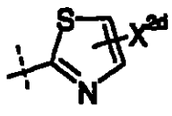
oder einen der Reste (IIb), (IIc) oder (IId)



(IIb),



(IIc), oder



, (IId)

worin

X^{2b}, X^{2c} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Acetyl-

oder Cyanogruppe darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel I nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxidothiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl- oder 1,3-Thiazolylgruppe substituiert sein können,

und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, oder 1,3-Thiazolylgruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Cyano- oder Acetylaminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl oder 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Acetyl- oder Cyanogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die Methylen- oder die NH-Gruppe,

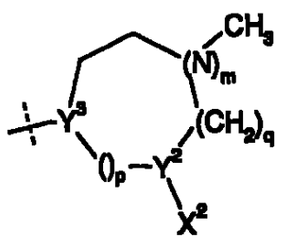
Y^1 das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^1 ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y^1 das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

X^3 und X^4 jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X^1, X^2, X^3 oder X^4 eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält, und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



, (IIa)

in der

Y^2 das Kohlenstoffatom oder; sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3, das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

$$CH_2CO_2R^2 \quad , (III)$$

in der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen C_{1-5}-Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

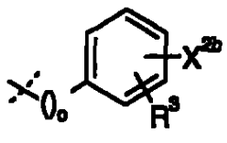
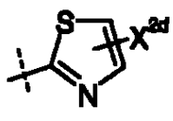
p die Zahlen 0, 1 oder 2 und

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

bedeuten,

oder einen der Reste


(IIb), oder  , (IId)

worin

X^{2b} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können,

bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxidothiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R enthaltenen Phenylgruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl oder 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die Methylen- oder -NH-Gruppe,

Y^1 das Kohlenstoff- oder Stickstoffatom,

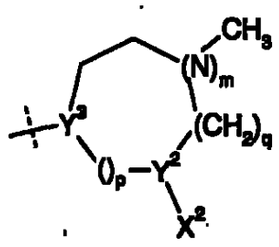
X^1 ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y^1 das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol

oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

X^3 und X^4 jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X^1, X^2, X^3 oder X^4 eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält, und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



, (IIa)

in der

Y^2 das Kohlenstoff- oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3, das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

$$CH_2CO_2R^2 \quad , (III)$$

in der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C_{1-4}-Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

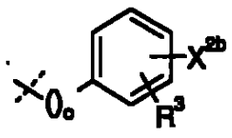
p die Zahlen 0, 1 oder 2 und

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

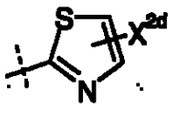
wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

bedeuten,

oder einen der Reste



(IIb), oder



, (IId)

worin

X^{2b} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1 oder 2 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe

darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) sind diejenigen, in denen

R die 3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3*H*)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2*H*)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 2-Oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl- oder 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl-Gruppe,

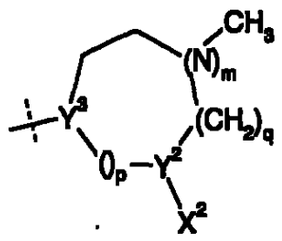
Ar die 3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl-, 4-Amino-3,5-dibromphenyl-, 4-Brom-3,5-dimethylphenyl-, 3,5-Dichlor-4-methylphenyl-, 3,4-Dibromphenyl-, 3-Brom-4,5-dimethylphenyl-, 3,5-Dibrom-4-methylphenyl-, 3-Chlor-4-methylphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 1-Naphthyl-, 3,5-Dibrom-4-fluorphenyl-, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl-, 3,4,5-Trimethylphenyl-, 3-(Trifluormethyl)-phenyl-, 3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 2,4-Bis-(trifluormethyl)-phenyl-, 3,4,5-Tribromphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 3,4-Dichlorphenyl-, 4-Brom-3,5-dichlorphenyl-, 2-Naphthyl-, 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl- oder 2,3-Dichlorphenylgruppe,

Y die Methylen- oder die -NH-Gruppe,

Y^1 das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^1 ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y^1 das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom, die Carbonsäure- oder die Methoxycarbonylgruppe und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



, (IIa)

in der

Y^2 das Kohlenstoffatom oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3, das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

$$CH_2CO_2R^2 \quad , (III)$$

in der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C_{1-4}-Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

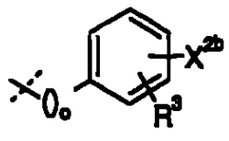
p und q jeweils die Zahlen 0, 1 oder 2,

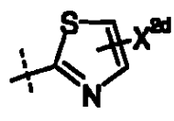
wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

bedeuten,

oder einen der Reste

41



(IIb), oder  , (IId)

worin

X^{2b} das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

X^{2d} das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1 oder 2 und

R^3 das Wasserstoffatom oder die Trifluormethylgruppe darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende genannt:

(1) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(2) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(3) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1- piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

(4) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure

(5) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,

(6) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

(7) *endo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureethylester,

(8) *endo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäure,

(9) *exo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureethylester,

(10) *exo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäure,

(11) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäureethylester,

(12) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure-methylester,

(13) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

93

(14) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäureethylester,

(15) 4-{1-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(16) 4-{1-[3,5-Dichlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(17) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(18) 4-{1-[3-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(19) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(20) 4-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(21) 4-{4-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäureethylester,

(22) 4-{1-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

44

(23) 4-{1-[3,5-Dichlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(24) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(25) 4-{1-[3-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(26) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(27) 4-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(28) 4-{4-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,

(29) 4-{1-[3,4-Difluor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

(30) 1'-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,

(31) 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(32) (*R,S*)-4-[1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-essigsäureethylester,

(33) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-

1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(34) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(35) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(36) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(37) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(38) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(39) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(40) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(41) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,

(42) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,

(43) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,

(44) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,

(45) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,

(46) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,

(47) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,

(48) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,

(49) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäuremethylester,

(50) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäuremethylester,

(51) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure,

(52) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure,

(53) 1'-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

(54) 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(55) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethylester,

(56) 3-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethylester,

(57) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäuremethylester,

(58) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinylmethyl}-benzoesäureethylester,

(59) 4-{2-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäureethylester,

(60) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester,

(61) 3-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäuremethylester,

(62) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethyl-ester,

(63) 3-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethyl-ester,

(64) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure-

methylester,

(65) 4-{2-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäuremethylester,

(66) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester,

(67) 3-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure-methylester,

(68) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,

(69) 3-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,

(70) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,

(71) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinylmethyl}-benzoesäure,

(72) 4-{2-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäure,

(73) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäure,

(74) 3-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,

49

(75) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,

(76) 3-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,

(77) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-terahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,

(78) 4-{2-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäure,

(79) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäure,

(80) 3-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,

(81) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(82) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(83) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäuremethylester,

(84) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäuremethylester,

(85) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäure,

(86) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäure,

(87) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäuremethylester,

(88) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäuremethylester,

(89) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäure,

(90) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäure,

(91) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,

(92) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,

(93) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

(94) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

(95) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure-ethylester,

(96) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäureethylester,

(97) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(98) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(99) (*R,S*)-4-[1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(100) (*R,S*)-4-[1-[2-[(3,5-Dibrom-4-fluorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(101) (*R,S*)-4-[1-[4-[4-(3;4-Dihydro-2(1*H*)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(102) (*R,S*)-4-[1-[2-[[3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(103) (*R,S*)-4-[1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4,5-trimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-piperazin-

essigsäure,

(104) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3-Brom-4,5-dimethylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(105) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(106) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(107) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(108) (*R,S*)-4-{1-[2-[[2,4-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(109) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(110) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4,5-tribromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(111) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(112) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazo-

53

lin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(113) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(114) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(2-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(115) (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(116) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(117) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(118) (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-Dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(119) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-ethylester,

(120) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(121) (*R,S*)-4-{4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,

54

(122) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(123) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(S)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(124) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(125) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(126) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(S)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(127) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(128) 4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(129) 4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(130) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbon-

säureethylester,

(131) 4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(132) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäureethylester,

(133) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

(134) 4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(135) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure,

(136) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,

(137) 4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(138) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

(139) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure,

(140) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäureethylester,

(141) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

(142) 4-[1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(143) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure,

(144) 4-[1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(145) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,

(146) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,

(147) 4-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-

57

2-piperazincarbonsäureethylester,

(148) 4-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

(149) 4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(150) 4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(151) 1-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(152) 1-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(153) 1-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(154) 1-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(155) 1-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(156) 1-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(157) 1-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(158) 1-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(159) 1-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(160) 1-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(161) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure-ethylester,

(162) 4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(163) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,

(164) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

(165) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazin-carbonsäureethylester,

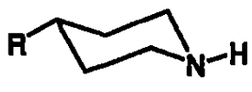
(166) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazin-carbonsäureethylester

und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders bewährt:

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der Y die NH-Gruppe bedeutet und weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

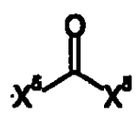
Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



, (IV)

in der

R wie vorstehend definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



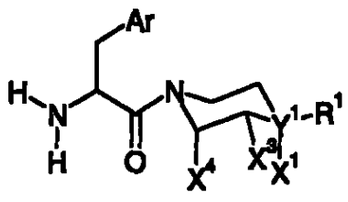
, (V)

in der

X^5 eine nukleofuge Gruppe, bevorzugt die 1*H*-Imidazol-1-yl-, 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-,

Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxygruppe, bedeutet,

und mit primären Aminen der allgemeinen Formel



, (VI)

in der

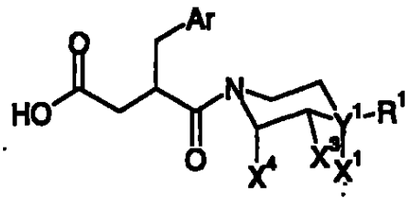
weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind.

Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (IV) oder (VI) mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivats der allgemeinen Formel (V) in einem geeigneten Lösemittel bei tiefer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente (IV) oder (VI) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise von Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, durchgeführt. Als Lösemittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -30 und +25°C, bevorzugt -5 und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen +20°C und

+70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53 - 93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937 - 1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569 - 4572 (1983)).

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der Y die CH_2-Gruppe bedeutet und weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



, (VII)

in der

weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



,(IV)

in der

R die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

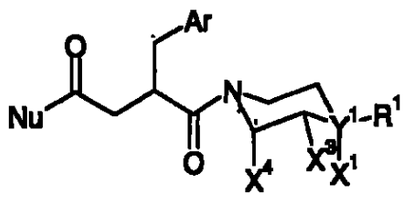
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen

Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)- *N,N-N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenzes in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VII) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0 und +25°C.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der Y die CH_2-Gruppe bedeutet und weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel

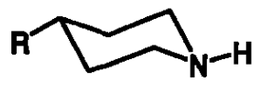


, (VIII)

in der

weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind, und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1-10}-Alkylsulfonyloxygruppe, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yloxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



, (IV)

in der

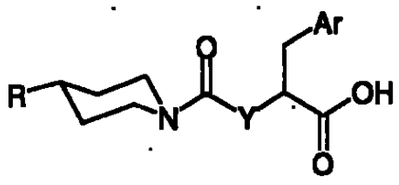
R wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C,

bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



, (IX)

in der

Ar, R und Y wie oben definiert sind,

mit einem cyclischen, sekundären Amin der allgemeinen Formel



, (X)

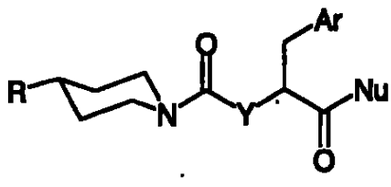
in der
weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, die Reste im übrigen wie eingangs definiert sind.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)- *N,N-N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenzes in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril; Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (IX) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel (X) erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0 und +25°C.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel

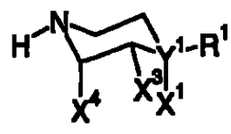


, (XI)

in der

Ar, R und Y wie oben definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe; beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1-10}-Alkylsulfonyloxygruppe, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem cyclischen, sekundären Amin der allgemeinen Formel



, (X)

in der

weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, die Reste im übrigen wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X^1, X^3, X^4 oder R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie eingangs definiert sind:

Hydrolyse von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Carbonsäureestern, bei denen entweder X^1 oder X^3 oder X^4 oder R^1 eine Carbonsäureesterfunktion enthalten und alle übrigen Reste wie eingangs definiert sind. Die Hydrolyse kann unter saurer oder alkalischer Katalyse unter dem Fachmann geläufigen Bedingungen durchgeführt werden. Die sauer katalysierte Hydrolyse erfolgt in Gegenwart starker organischer oder anorganischer Säuren, beispielsweise Methansulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, bevorzugt in Gegenwart von mit Wasser mischbaren Solventien, beispielsweise Methanol, Ethanol oder 1,4-Dioxan, und bei Temperaturen zwischen

0°C und der Siedetemperatur des Hydrolysegemisches. Vorteilhaft ist es, die unter die allgemeine Formel (I) fallenden Carbonsäureester, gegebenenfalls auch in Gegenwart mit Wasser mischbarer Cosolventien, alkalisch zu verseifen. Zur Durchführung wird, bezogen auf den jeweiligen Carbonsäureester, wenigstens 1 Äquivalent einer anorganischen Base, beispielsweise wässerige Lithiumhydroxid-Lösung, Natron-, Kali- oder Barytlauge, eingesetzt. Geeignete Temperaturen liegen zwischen 0°C und 50°C, wobei Zimmertemperatur bevorzugt wird. Aus dem zunächst erhaltenen Salz lässt sich durch Ansäuern in bekannter Weise die gesuchte Säure freisetzen.

Die erfindungsgemäßen neuen Carbonsäuren und Carbonsäureester der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfasst die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze

unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässeriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (IV) erhält man, soweit sie nicht literaturbekannt oder gar käuflich sind, entsprechend den in WO 98/11128 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (V) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus geschützten Phenylalaninen und Aminen der allgemeinen Formel (X) herstellen. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (VII) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von cyclischen, sekundären Aminen der allgemeinen Formel (X) mit 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren und anschließende hydrolytische Abspaltung der Alkylgruppe. Die erforderlichen 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren können in Analogie zu literaturbekannten Methoden (Saul G. Cohen und Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida und Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-8 [1987]) hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel IX sind in WO 98/11128 beschrieben worden oder können nach den dort angegebenen Verfahren aus allgemein zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Die cyclischen, sekundären Amine der allgemeinen Formel (X) lassen sich aus Verbindungen der allgemeinen Formel



, (XII)

worin PG eine abspaltbare Schutzgruppe darstellt, synthetisieren, beispielsweise durch Hydrogenolyse einer Phenylmethylgruppe. Die Vorprodukte zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) sind aus käuflichen oder nach gängigen Verfahren leicht erhältlichen Ausgangsmaterialien zugänglich. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln VIII und XI schließlich können nach bekannten Vorbildern aus den entsprechenden Carbonsäuren (VII) bzw. (IX) bereitet werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträglichen Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonisti-

71

sche Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, $NaHCO_3$ 16.2, $MgSO_4$ 0.8, $NaHPO_4$ 1.0, $CaCl_2$ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und 10 Minuten lang bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, pH 7.40, angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin) rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden 180 Minuten lang bei Raumtemperatur mit 50 pM ^{125}I-Iodotyrosyl-Calcitonine-Gene-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der

Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen in dem beschriebenen Test IC_{50}-Werte ≤ 10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C 15 Minuten lang vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10^{-11} bis 10^{-6} M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C, 15 Minuten lang) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff ein-gefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA_2-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen in dem beschriebenen in-vitro-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10^{-11} bis 10^{-6} M.

Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren bzw. Basen somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin

beeinflussen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch die folgenden Erkrankungen positiv: „complex regional pain syndrome", nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinica, β-Blockern, α-Agonisten und α-Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1D}-Agonisten oder anderen Antimigränemitteln, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren

geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Meloxicam, Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitryptilin, Lidocain, Diltiazem oder Sumatriptan und andere 5-HT_{1D}-Agonisten wie z.B. Naratriptan, Zolmitriptan, Avitriptan, Rizatriptan und Eletriptan in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch direkte Markierung mit ^{125}I oder ^{131}I oder durch Tritilerung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

<u>Vorbemerkungen:</u>

Die Verbindungen wurden teils nach klassischen Syntheseverfahren, teils unter Verwendung von Methoden der Kombinatorischen Chemie hergestellt.

Als Syntheseautomat diente das Gerät ASW2000 der Firma Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz.

Für alle nach klassischen Methoden hergestellten Verbindungen IR-, ^1H-NMR und in der Regel auch Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_f-

Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist. Zur Chromatographie wurden die folgenden Fließmittel bzw. Fließmittelgemische verwendet:

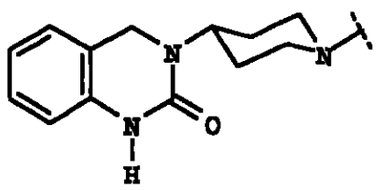
FM A = Essigsäureethylester/Methanol 100/5 v/v
FM B = Essigsäureethylester/Methanol 9/1 v/v
FM C = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/1 v/v/v
FM D = Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 70/15/15/2 v/v/v/v
FM E = Essigsäureethylester/Eisessig 99/1 v/v
FM F = Essigsäureethylester/Methanol/Eisessig 90/10/1 v/v/v
FM G = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/9/1 v/v/v
FM H = Petrolether/Essigsäureethylester 4/6 v/v
FM I = Dichlormethan/Methanol/Eisessig 90/10/2.5 v/v/v
FM K = Dichlormethan/Isopropanol 9/1 v/v
FM M = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v
FM N = Dichlormethan/Essigsäureethylester 1/1 v/v
FM O = Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v
FM P = Dichlormethan/Essigsäureethylester/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v
FM Q = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/2 v/v/v
FM R = Dichlormethan/Methanol/Eisessig 80/20/1 v/v/v
FM S = Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v (Alox-DC-Platten [E. Merck, Darmstadt])
FM T = Dichlormethan/Methanol/Eisessig 70/30/3 v/v/v
FM U = Essigsäureethylester/Petrolether 2/1 v/v
FM V = Essigsäureethylester/Petrolether 1/4 v/v
FM W = Essigsäureethylester/Petrolether 3/7 v/v
FM X = Petrolether/Essigsäureethylester/Eisessig 8/2/0.5 v/v/v
FM Y = Essigsäureethylester/Petrolether 1/9 v/v
FM Z = Toluol/Petrolether/Essigsäureethylester 5/5/2 v/v/v
FM AA = Essigsäureethylester/Petrolether/Triethylamin 5/5/0.1 v/v/v
FM BB = Dichlormethan/Methanol 3/1 v/v (Alox-DC-Platten [E. Merck, Darmstadt])

FM DD = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 70/30/3 v/v/v
FM EE = Dichlormethan/Ethanol 9/1 v/v
FM FF = Dichlormethan/Ethanol 50/1 v/v
FM GG = Dichlormethan/Ethanol 40/1 v/v
FM HH = Dichlormethan/Methanol 5/1 v/v
FM II = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1 v/v/v
FM KK = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 60/40/4 v/v/v
FM LL = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 50/50/5 v/v/v
FM MM = Essigsäureethylester/Cyclohexan 1/1 v/v
FM NN = Essigsäureethylester/Cyclohexan 2/8 v/v
FM OO = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 70/30/3 v/v/v

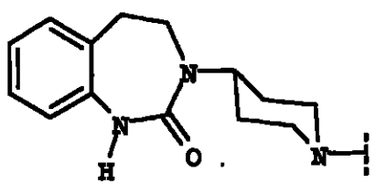
In der Versuchsbeschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Fp.:	Schmelzpunkt
(Z):	(Zersetzung)
DIEA:	*N,N*-Diisopropylethylamin
Boc:	(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl
TBTU:	2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
HOBt:	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
CDT:	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
PyBroP:	Bromo-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluorophosphat
HATU:	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluoro-phosphat
THF:	Tetrahydrofuran
DMF:	Dimethylformamid
EE:	Essigsäureethylester
PE:	Petrolether
LM:	Lösemittel
ZT	Zimmertemperatur
Lfd. Nr.:	Laufende Nummer

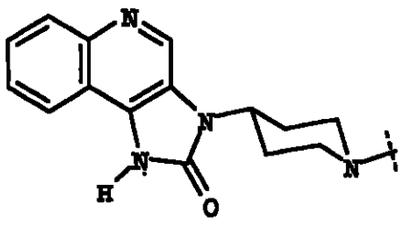
Die Bedeutung der in den Beispielen verwendeten, aus Buchstaben und Zahlen zusammengesetzten Symbole ergibt sich aus der folgenden Übersicht:



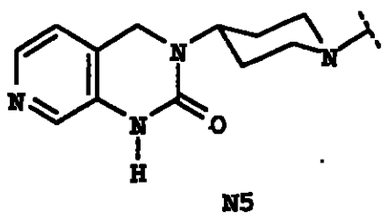
N1



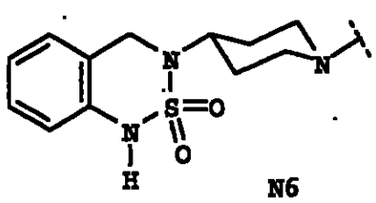
N2



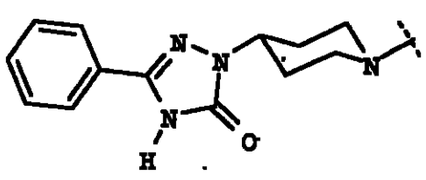
N4



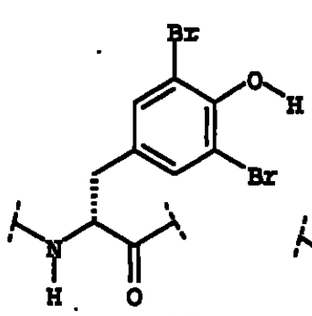
N5



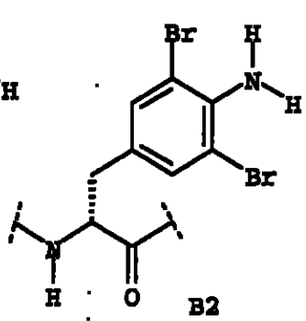
N6



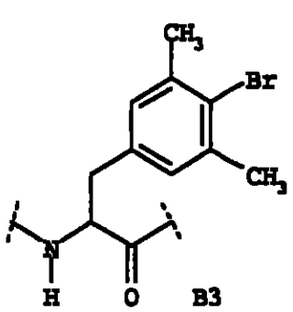
N7



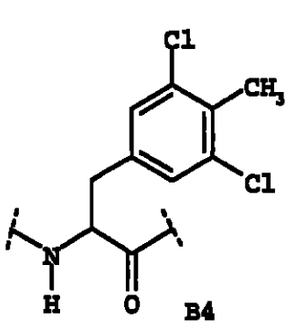
B1



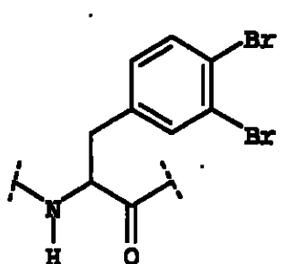
B2



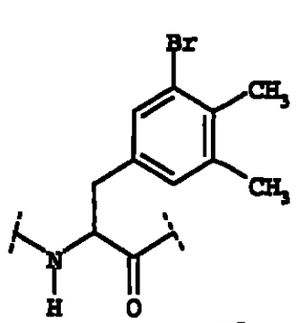
B3



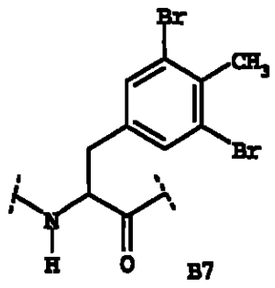
B4



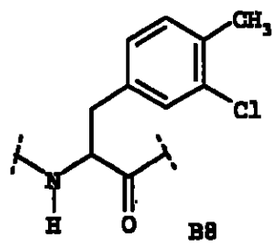
B5



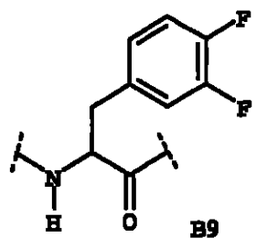
B6



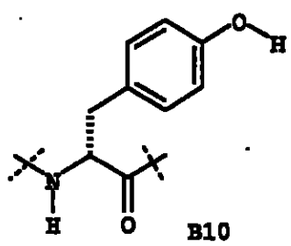
B7



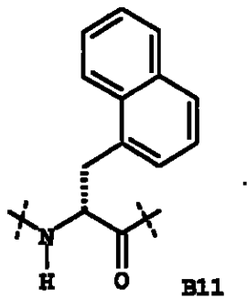
B8



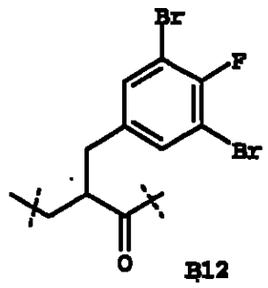
B9



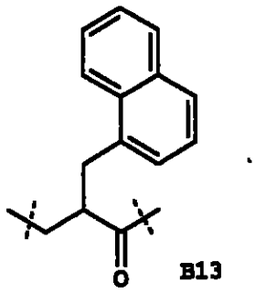
B10



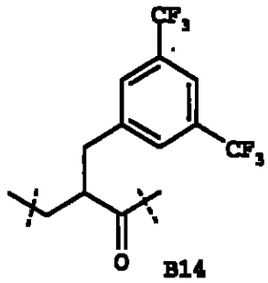
B11



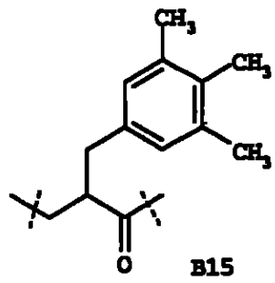
B12



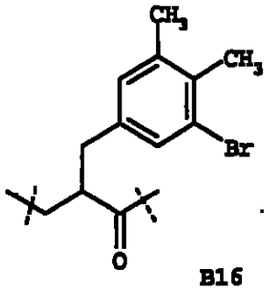
B13



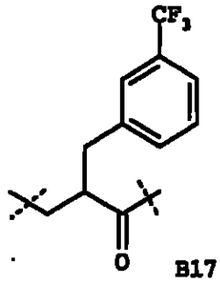
B14



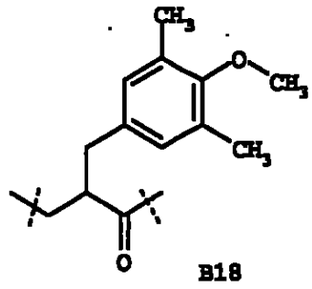
B15



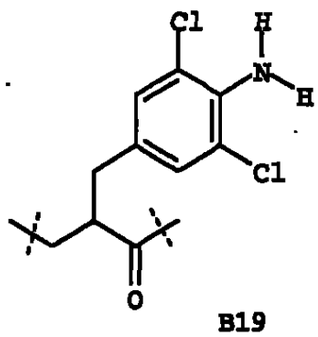
B16



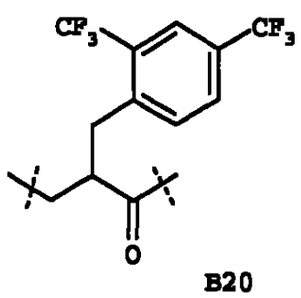
B17



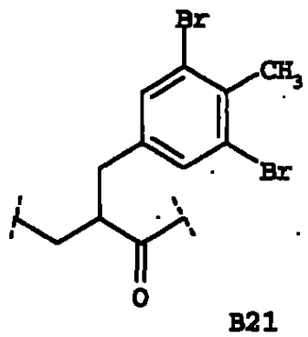
B18



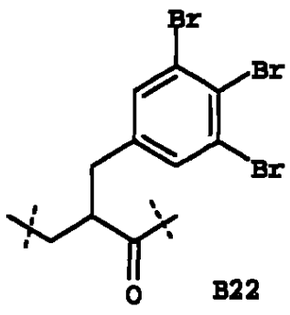
B19



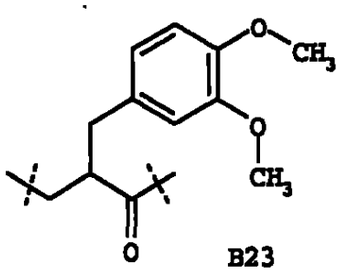
B20



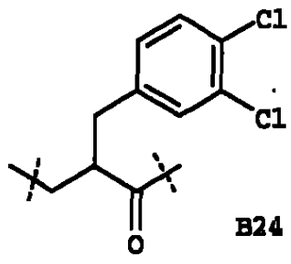
B21



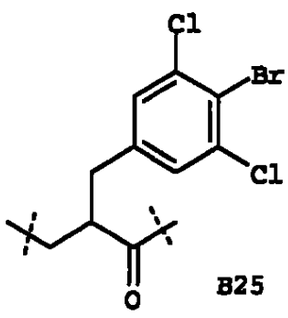
B22



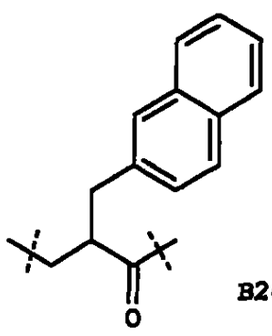
B23



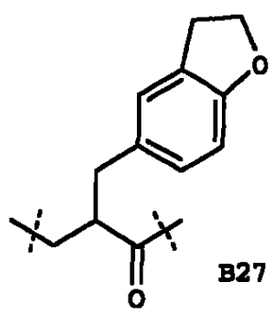
B24



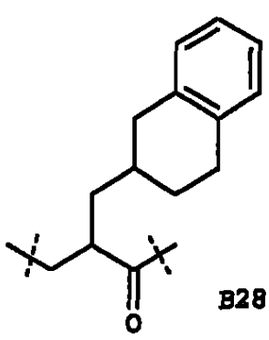
B25



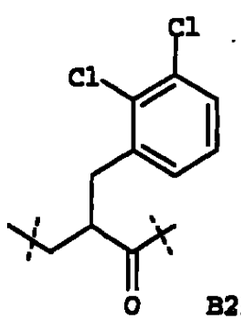
B26



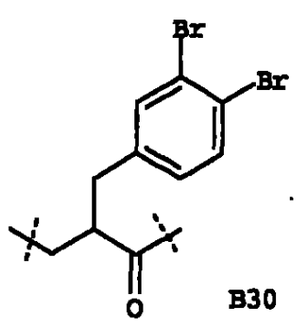
B27



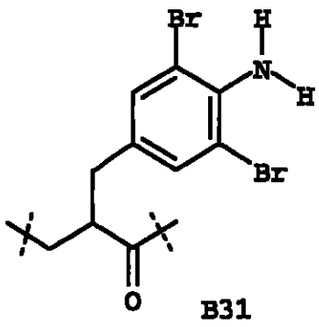
B28



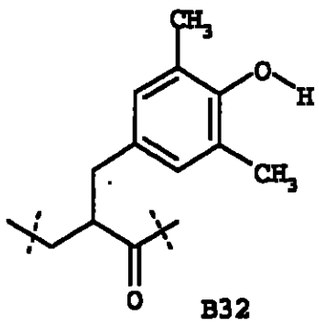
B29



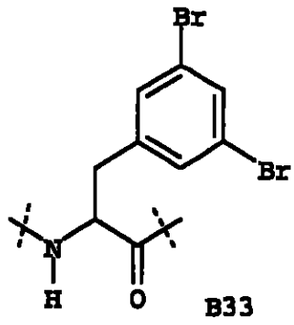
B30



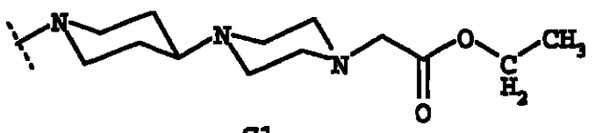
B31



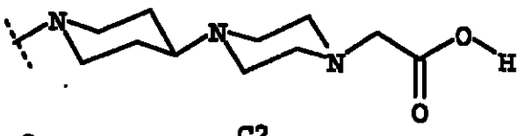
B32



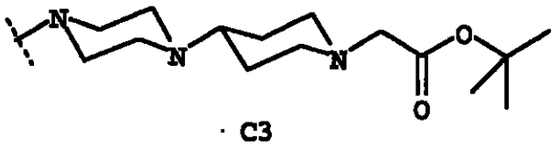
B33



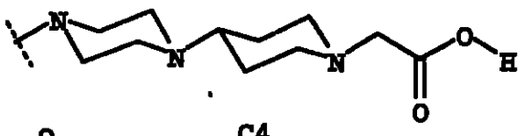
C1



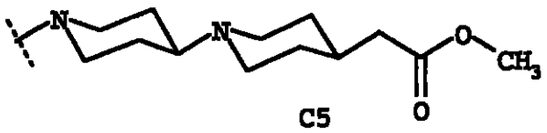
C2



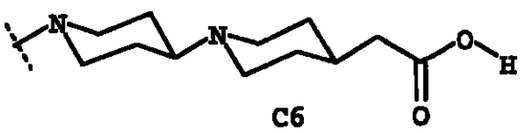
C3



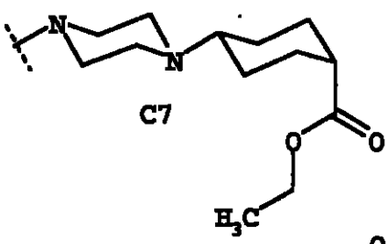
C4



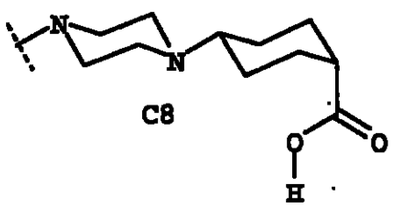
C5



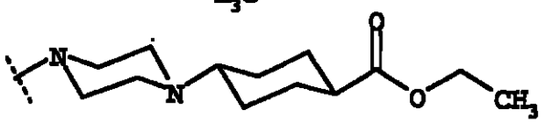
C6



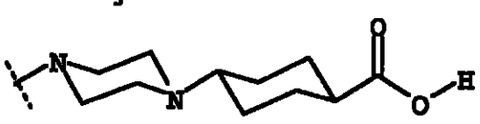
C7



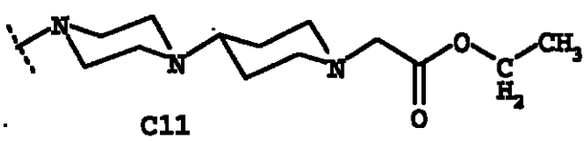
C8



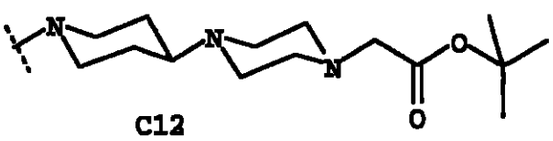
C9



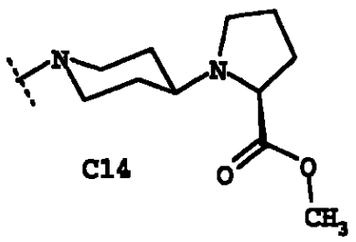
C10

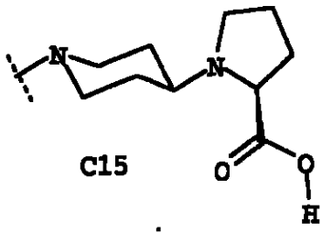


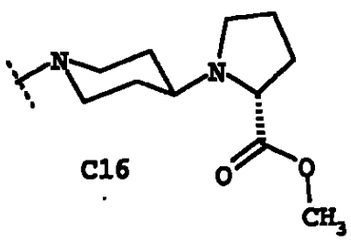
C11

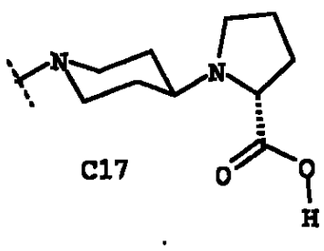


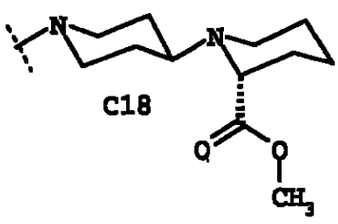
C12

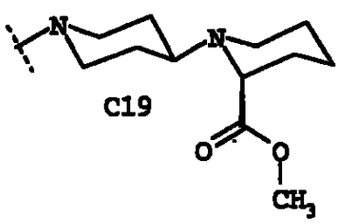

C14

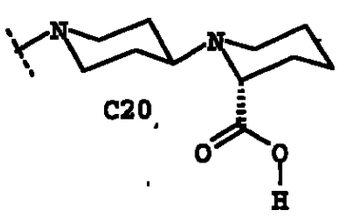

C15

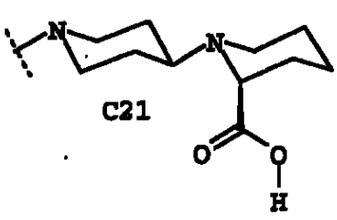

C16

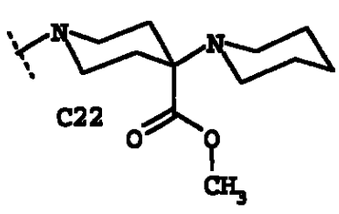

C17

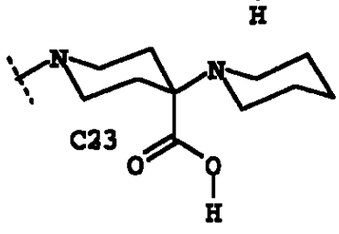

C18

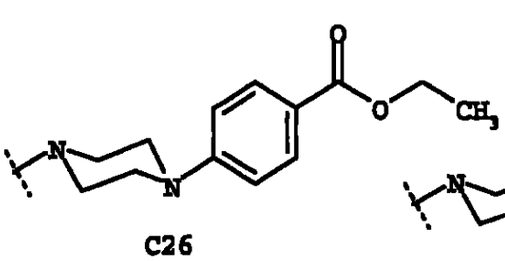

C19

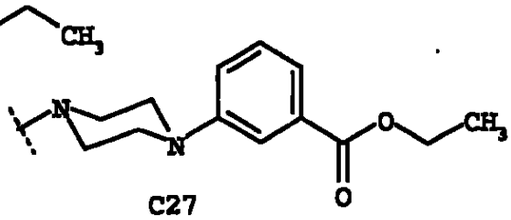

C20

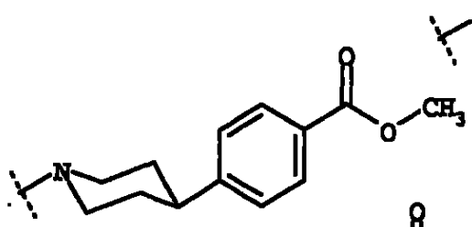

C21


C22

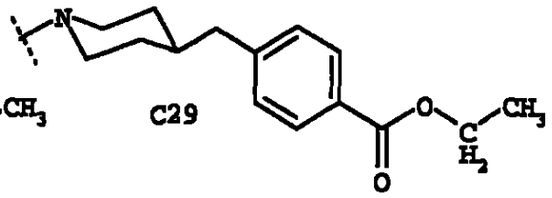

C23


C26

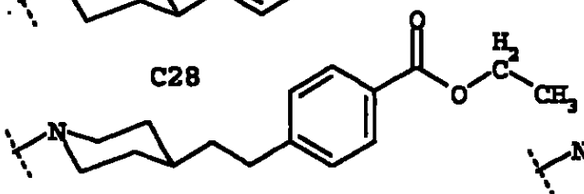

C27



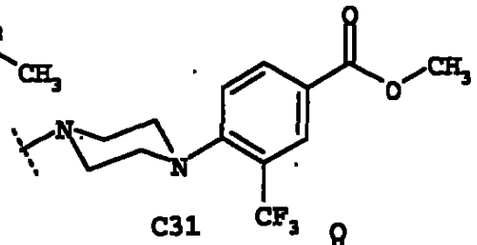
C28



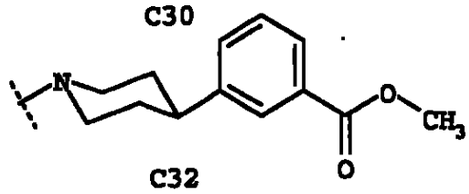
C29



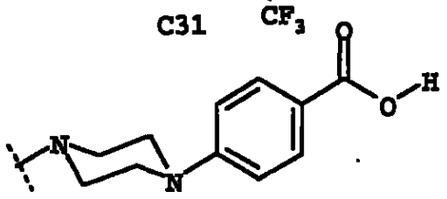
C30



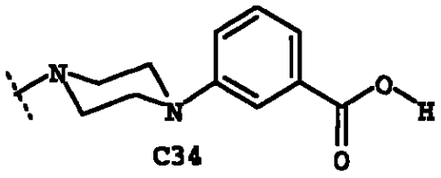
C31



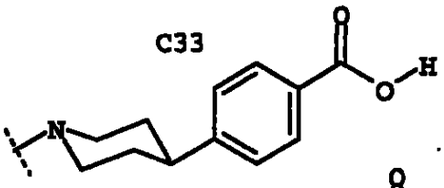
C32



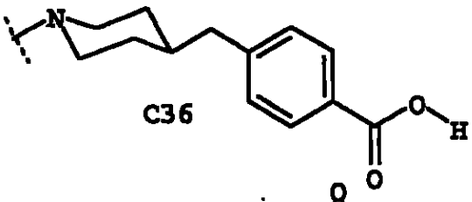
C33



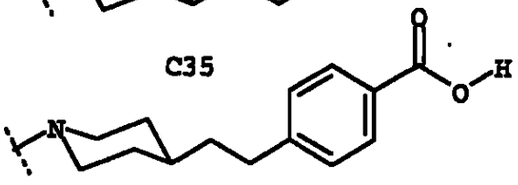
C34



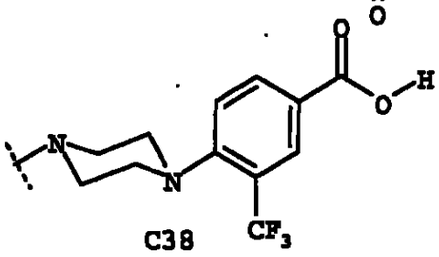
C35



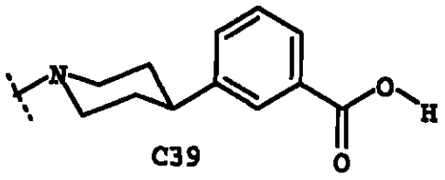
C36



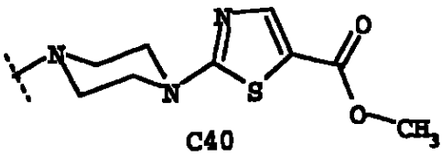
C37



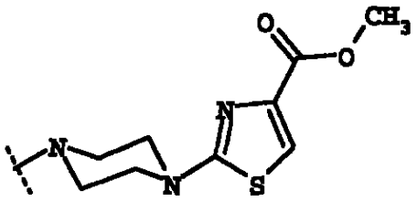
C38



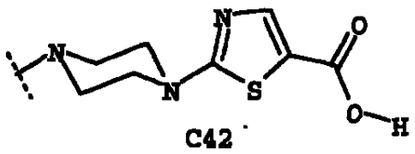
C39



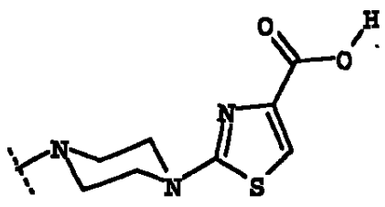
C40



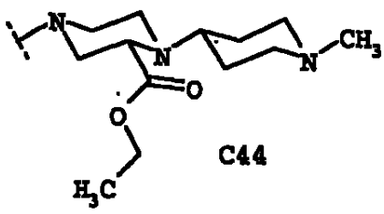
C41



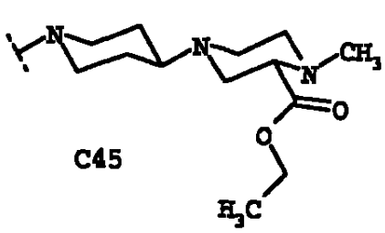
C42



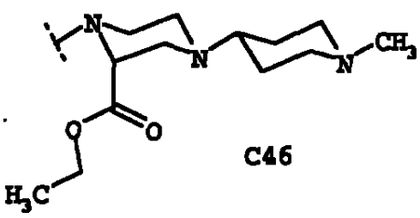
C43



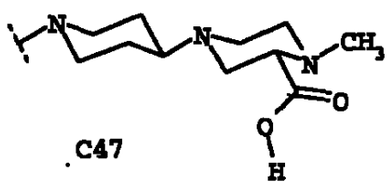
C44



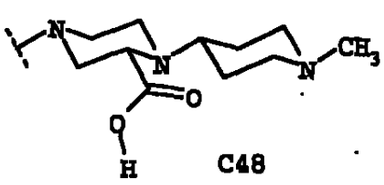
C45



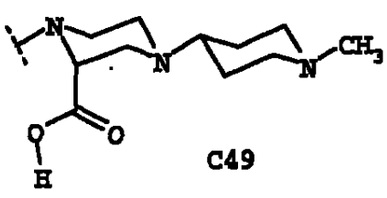
C46



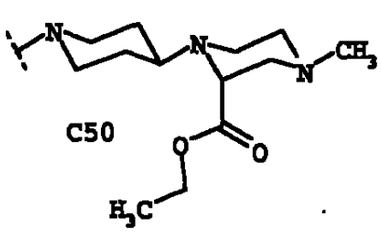
C47



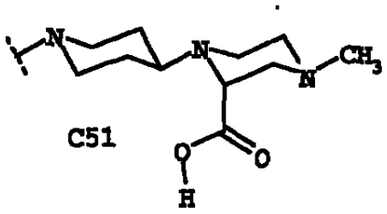
C48



C49



C50



C51

A. Herstellung von Zwischenverbindungen

Beispiel A1

(*R,S*)-3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-phenylalanin

Zu der Lösung von 20.0 g (0.033 mol) (*R,S*)-3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-phenylalaninethylester in 500 ml Ethanol wurden 150 ml 1M Natronlauge gegeben und die Mischung anschließend 3.5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 1M Salzsäure sauer gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 70°C getrocknet. Man erhielt 10.0 g (52% der Theorie) der gesuchten farblosen, kristallinen Substanz vom R_f 0.62 (FM M).

IR (KBr): 1705, 1645 cm^{-1} (C=O)

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C hergestellt:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
N1	B6	OH	aus N1-CO-B6-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	96			ESI: $(M-H)^-$ = 527/529 (Br)	1630, 1701 (C=O)	173-175
N1	B7	OH	aus N1-CO-B7-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	62	D	0.19		1705 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B10	OH	aus N1-CO-B10-OMe mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	79			ESI: $(M+Na)^+$ = 481		farblose Kristalle
N1	B11	OH	aus N1-CO-B11-OMe mit aq. 1M LiOH, dann aq. Zitronensäure	61			ESI: $(M+H)^+$ = 439		farblose Kristalle

86

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
N1	B3	OH	aus N1-CO-B3-OEt mit aq. 1M LiOH, dann aq. Zitronensäure	95					farblose Kristalle
N1	B4	OH	aus N1-CO-B4-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	96	B	0.12	ESI: $(M-H)^-$ = 503/505/507 (Cl_2)		farblose Kristalle
N1	B12	OH	aus N1-CO-B12[α-CO_2Et]-OEt mit aq. 40proz. NaOH, dann aq. 5M HCl	100	G	0.11	ESI: $(M-H)^-$ = 594/596/598 (Br_2)		farblose Kristalle
N1	B15	OH	aus N1-CO-B15[α-CO_2Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	46	F	0.60	ESI: $(M-H)^-$ = 462; $(M+H)^+$ = 464	1647 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B16	OH	aus N1-CO-B16[α-CO_2Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	100	F	0.49	ESI: $(M-H)^-$ = 526	1645 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B19	OH	aus N1-CO-B19[α-CO_2Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	50					farblose Kristalle
N1	B20	OH	aus N1-CO-B20[α-CO_2Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	55	D	0.23	M^+ = 557; ESI: $(M-H)^-$ = 556		farblose Kristalle
N1	B22	OH	aus N1-CO-B22[α-CO_2Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	91	D	0.25	ESI: $(M-H)^-$ = 654/656/658/660 (Br_3)	1641 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B25	OH	aus N1-CO-B25[α-CO_2Et]-OEt mit aq. 1M KOH, dann aq. 1M HCl	62	F	0.4	kein M^+, Zerfall mit Struktur vereinbar	1726, 1705, 1641 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B27	OH	aus N1-CO-B27[α-CO_2Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	87	F	0.55			farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
N1	B29	OH	aus N1-CO-B29[α-CO_2Et]-OEt mit KOH, dann aq. 10M HCl	100	D	0.46	kein M^+, Zerfall mit Struktur vereinbar	1640 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B21	OH	aus N1-CO-B21[α-CO_2Et]-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	71	D	0.16	kein M^+, Zerfall mit Struktur vereinbar	1724, 1643 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B8	OH	aus N1-CO-B8-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	90	Q	0.23		1730, 1665 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B30	OH	aus N1-CO-B30[α-CO_2Et]-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	100	F	0.45	ESI: $(M-H)^-$ = 576/578/580 (Br_2)		farblose Kristalle
N1	B23	OH	aus N1-CO-B23-OMe mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	96					
N1	B24	OH	aus N1-CO-B24[α-CO_2Et]-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	98	F	0.29			farblose Kristalle
N6	B21	OH	aus N6-CO-B21[α-CO_2Et]-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	89			ESI: $(M-H)^-$ = 626/628/630 (Br_2)		farblose Kristalle
N2	B2	OH	aus N2-CO-B2-OMe mit 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	96	M	0.49	ESI: $(M-H)^-$ = 606/608/610 (Br_2)	1724, 1660 (C=O)	farblose Kristalle

Beispiel A2

3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalaninethylester

Zu einer eisgekühlten Suspension von 18.0 g (0.051 Mol) (*R,S*)- 3,4-Dibrom-phenylalaninethylester in 300 ml THF gab man 9.7 g (0.056 Mol) CDT. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 Stunde bei 0 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur

gerührt und dann mit 11.9 g (0.051 Mol) 3-(4-Piperidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on versetzt. Das Gemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand mit 300 ml wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 30 Minuten gerührt. Die wäßrige Lösung wurde abdekantiert, der Rückstand mit 150 ml Ethanol versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene weiße Feststoff abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und bei 50°C getrocknet. Man erhielt 20.0 g (64% der Theorie) des Produktes mit einem R_f Wert von 0.68 (FM D)

IR (KBr): 1734, 1680, 1662 (C=O) cm^{-1}

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C hergestellt:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
N1	B6	OEt	aus N1-H, CDT und H-B6-OEt in THF	90	B	0.67	M^+ = 557	1732, 1662 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B7	OEt	aus N1-H, CDT und H-B7-OEt in THF	100	D	0.45			farblose Kristalle
N1	B11	OMe	aus N1-H, CDT, H-B11-OMe * HCl und DIEA in THF	97			ESI: $(M-H)^-$ = 471		
N1	B10	OMe	aus N1-H, CDT, H-B10-OMe * HCl und DIEA in THF	63	G	0.55	ESI: $(M+H)^+$ = 453		
N1	B3	OEt	aus N1-H, CDT, H-B3-OEt * HCl und NEt_3 in THF/DMF 2/1 v/v	92				1739, 1682, 1664 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B4	OEt	aus N1-H, CDT und H-B4-OEt in THF	73	B	0.50	ESI: $(M+H)^+$ = 533	3402 (NH); 1741, 1680, 1662 (C=O)	200-202

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
N1	B8	OEt	aus N1-H, CDT und H-B8-OEt in THF	72			M^+ = 498/500 (Cl)	1736, 1664 (C=O)	farblose Kristalle
N2	B2	OMe	aus N2-H, CDT und H-B2-OMe*HCl und DIEA in THF	96	D	0.76	ESI: $(M-H)^-$ = 620 / 622 / 624 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 644 / 646 / 648 (Br_2)	1728, 1664 (C=O)	farblose Kristalle

Beispiel A3

2-[(3,5-Dibrom-4-fluor-phenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-(ethoxycarbonyl)-4-oxobutansäureethylester

Die Mischung aus 4.39 g (0.019 Mol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1*H*)-chinazolinon, 9.25 g (0.019 Mol) β,β-Bis-(ethoxycarbonyl)-3,5-dibrom-4-fluor-benzenbutansäure, 6.08 g (0.019 Mol) TBTU, 6.9 ml (0.05 Mol) Triethylamin, 200 ml THF und 70 ml DMF wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Die Lösemittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan und 10%-iger wäßriger Zitronensäure-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösemittels wurde der Rückstand mit tert-Butylmethylether versetzt und die ausgefallene, feste Substanz abgesaugt. Man erhielt 11.0 g (83% der Theorie) des gewünschten Produktes mit Fp = 167-170°.
IR (KBr): 1734, 1662 (C=O) cm^{-1}
ESI-MS: $(M+H)^+$ 696/698/700 (Br_2)

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
N1	B15[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B15[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt und NEt_3 in THF/DMF 220/70 v/v	89	AcOEt	0.7		1734, 1666 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B16[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B16[α-CO_2Et]-OEt, TBTU und NEt_3 in THF/DMF 150/50 v/v	72	AcOEt	0.33	ESI: $(M+H)^+$ = 628/630 (Br)	1739, 1653 (C=O)	189-191
N1	B20[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B20[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H_2O 10/1 v/v	100	D	0.73	M^+ = 657	1736, 1668, 1649 (C=O)	farbloses, viskoses Öl
N1	B22[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B22[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H_2O 10/1 v/v	88	D	0.78		1734, 1668 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B25[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B25[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H_2O 10/1 v/v	83	AcOEt	0.55	M^+ = 667/669/671/673 ($BrCl_2$)	1728, 1664, 1645 (C=O)	farbloses, viskoses Öl

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
N1	B27[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B27[α-CO_2Et]-OEt, TBTU und NEt_3 in THF/DMF 250/10 v/v	88	AcOEt	0.56		1732, 1668 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B29[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B29[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H2O 10/1 v/v	87	D	0.79		1753, 1728, 1660 (C=O)	
N1	B21[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B21[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H2O 10/1 v/v	75	D	0.74			farblose Kristalle
N1	B30[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B30[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H2O 10/1 v/v	93	F	0.90	ESI: $(M+H)^+$ = 678/680/682 (Br_2)		farblose Kristalle
N1	B23	OMe	aus N1-H, HO_2C-B23-OMe, TBTU, HOBt und NEt_3 in THF	100					
N1	B24[α-CO_2Et]	OEt	aus N1-H, HO_2C-B24[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H2O 10/1 v/v	95	D	0.82			farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
N6	B21[α-CO_2Et]	OEt	aus N6-H, HO_2C-B21[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt und NEt_3 in THF/DMF 5/1 v/v	86	AcOEt	0.9	M^+ = 727/729/731 (Br_2)	1734 (C=O)	farbloses viskoses Öl

Beispiel A4

(*R,S*)-3,4-Dibrom-phenylalaninethylester

Die Mischung aus 37.40 g (0.140 Mol) *N*-(Diphenylmethylen)-glycinethylester, 55.0 g (0.167 Mol) (3,4-Dibromphenyl)-methylbromid, 6.40 g (0.020 Mol) Tetrabutylammoniumbromid, 57.80 g (0.35 Mol) Kaliumcarbonat Sesquihydrat und 1000 ml Acetonitril wurde 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der Feststoff wurde abfiltriert, die Mutterlauge im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 400 ml Diethylether aufgenommen und nach Zugabe von 200 ml halbkonzentrierter Salzsäure 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässerige noch zweimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter äußerer Kühlung mit Eis mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigsäureethylesterauszüge wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhielt das Produkt als hellbraunes Öl. Ausbeute: 33.0 g (67% der Theorie). R_f 0.65 (FM D).
IR (KBr): 1734 (C=O) cm^{-1}

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
H	B6	OEt	aus $Ph_2C{=}NCH_2CO_2Et$ und 3-Br-4,5-Me_2-C_6H_2-CH_2Br	60			ESI: $(M+H)^+$ = 300/302 (Br)	1738 (C=O)	farbloses Öl
H	B7	OEt	aus $Ph_2C{=}NCH_2CO_2Et$ und 3,5-Br_2-4-Me-C_6H_2-CH_2Br	60	P	0.75		1738 (C=O)	farbloses Öl
H	B4	OEt	aus $Ph_2C{=}NCH_2CO_2Et$ und 3,5-Cl_2-4-Me-C_6H_2-CH_2Br	70	B	0.73	ESI: $(M+H)^+$ = 276/278/280 (Cl_2)	1728 (C=O)	farblose Kristalle, Fp. 44-46
H	B8	OEt	aus $Ph_2C{=}NCH_2CO_2Et$ und 3-Cl-4-Me-C_6H_3-CH_2Cl	83	O	0.46		1736 (C=O)	

Beispiel A5

(*R,S*)-3,4-Difluorphenylalaninmethylester-hydrochlorid

Zu der Suspension von 0.5 g (2.485 mMol) 3,4-Difluorphenylalanin in 10 ml Methanol gab man 4.0 ml gesättigte methanolische Chlorwasserstoff-Lösung und rührte die Mischung 4 Stunden bei Zimmertemperatur. Man dampfte im Vakuum ein, gab zum Rückstand abermals 10 ml Methanol und destillierte das Lösemittel erneut im Vakuum ab. Man erhielt 0.6 g (96% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.7 (FM Dichlormethan).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 216$

Beispiel A6

β,β-Bis-(ethoxycarbonyl)-3,5-dibrom-4-fluor-benzen-butansäure

Zu der eisgekühlten Lösung von 13.1 g (0.037 Mol) β,β-Bis-(ethoxycarbonyl)-3,5-dibrom-4-fluor-benzenbutansäure-1,1-dimethylethylester in 450 ml Dichlormethan tropfte man 70 ml Trifluoressigsäure, entfernte die Kühlung, rührte das Gemisch

über Nacht bei Raumtemperatur und engte es anschließend im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zweimal durch Koevaporation mit Petrolether getrocknet, mit Petrolether verrieben, abgenutscht und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 9.3 g (79% der Theorie) an farblosen Kristallen.

IR (KBr): 1707 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS : $(M-H)^-$ = 481/483/485 (Br_2)

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
HO	B15[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B15[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	81	V	0.1		1709 (C=O)	
HO	B16[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B16[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	100				1738 (C=O)	farbloses viskoses Öl
HO	B20[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B20[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	77	V	0.24		3321 (OH); 1714 (C=O); 1161, 1124 (CF_3)	farblose Kristalle
HO	B22[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B22[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	69	W	0.21		1736 (C=O)	farblose Kristalle
HO	B25[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B25[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	72				1730, 1711 (C=O)	farbloses viskoses Öl
HO	B27[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B27[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	93				1736 (C=O)	
HO	B24[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B24[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	68	X	0.28		1709 (C=O)	farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
HO	B19[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B19[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	46					
HO	B30[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B30[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	81			ESI: $(M-H)^-$ = 463/465/467 (Br_2)		farblose Kristalle
HO	B24[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3CO_2C$-B24[α-CO_2Et]-OEt und TFA in CH_2Cl_2	54			ESI: $(M-H)^-$ = 375/377/379 (Cl_2)		farblose Kristalle

Beispiel AZ

3,5-Dibrom-4-fluor-β,β-bis-(ethoxycarbonyl)-benzenbutansäure-1,1-dimethylethyl-ester

Zu der Lösung von 6.69 g (0.024 Mol) [(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)methyl]-malonsäurediethylester in 170 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man unter äußerer Kühlung mit Eiswasser 0.64 g (0.0266 Mol) 95%-iges Natriumhydrid. Nach einstündigem Rühren tropfte man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 0 bis +5 °C die Lösung von 8.35 g (0.024 Mol) 3,5-Dibrom-4-fluorbenzylbromid in 30 ml Tetrahydrofuran zu und ließ den Ansatz danach innerhalb von 14 Stunden auf Zimmertemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösemittel befreit, der Rückstand mit 200 ml 10%-iger Zitronensäure versetzt und mit *tert.*-Butylmethylether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Extrakte ergaben nach üblicher Aufarbeitung 13.1 g (100% der Theorie) eines farblosen Öls vom R_f = 0.14 (FM Y), das ohne Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

IR (KBr): 1732 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+Na)^+$ = 561/563/565 (Br_2)

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C hergestellt:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
Me_3CO	B15[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 3,4,5-$Me_3$-$C_6H_2CH_2Br$ und NaH in THF	100	V	0.6			farbloses Öl
Me_3CO	B16[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 3Br-4,5-$Me_2$-$C_6H_2CH_2Br$ und NaH in THF	67	CH_2Cl_2	0.71		1736 (C=O)	farbloses Öl
Me_3CO	B20[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 2,4-$(CF_3)_2$-$C_6H_3CH_2Br$ und NaH in THF	100	V	0.72	kein M^+; $(M-C_4H_8)^+$ = 444	1736 (C=O)	
Me_3CO	B22[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 3,4,5$Br_3$-$C_6H_2CH_2Br$ und NaH in THF	91	W	0.78		1734 (C=O)	farbloses Öl
Me_3CO	B25[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 4-Br-3,5$Cl_2$-$C_6H_2CH_2Br$ und NaH in THF	100	Y	0.75			farbloses viskoses Öl
Me_3CO	B27[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 3,4-$(CH_2)_2O$-$C_6H_3CH_2Br$ und NaH in THF	58	Y	0.31	M^+ = 406	1734 (C=O)	
Me_3CO	B29[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 2,3$Cl_2$-$C_6H_3CH_2Cl$ und NaH in THF	89	X	0.49		1736 (C=O)	farbloses Öl

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
Me_2CO	B19[α-CO2Et]	OEt	aus $(H_3C)_2COCO$-$CH_2C(CO_2Et)_2$, $4NH_2$-3,5Cl_2-$C_6H_2CH_2Br$ und NaH in THF	88					farbloses Öl

Beispiel A8

3,4-Dimethoxy-β-(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure

Die Lösung von 58.0 g (0.205 Mol) 4-[(3,4-Dimethoxyphenyl]-3-(methoxycarbonyl)-3-butensäure in 500 ml Methanol wurde in Gegenwart von 3.0 g 10%-igem Platin/-Aktivkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei 5 bar Wasserstoff hydriert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 26.0 g (46% der Theorie) an farblosen Kristallen mit Fp = 104-107°C

Entsprechend wurde die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	Fp. [°C]
HO	B26	OMe	aus 4-(2-Naphthyl)-3-(methoxycarbonyl)-3-butensäure, H_2 und Pd-C in MeOH		X	0.85	

Beispiel A9

4-[(3,4-Dimethoxy-phenyl]-3-(methoxycarbonyl)-3-butensäure

Zu einer frisch bereiteten Lösung von 4.6 g (0.2 Mol) Natrium in 250 ml wasserfreiem Methanol gab man 26.6 ml (0.2 Mol) Bernsteinsäuredimethylester und tropfte nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur die Lösung von 33.3 g (0.2

Mol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd in 100 ml wasserfreiem Methanol zu. Danach kochte man 6 Stunden unter Rückfluß, entfernte das Methanol im Vakuum und hielt den verbleibenden Sumpf 30 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von 80°C. Der erhaltene zähe Brei wurde in 500 ml Wasser aufgenommen, mit 20%-iger wässeriger Zitronensäure-Lösung angesäuert und das anfallende Gemisch mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden ihrerseits fünfmal mit 5%-iger wässeriger Ammoniak-Lösung ausgezogen. Die ammoniakalischen Extrakte wurden vorsichtig mit 20%-iger wässeriger Zitronensäure-Lösung angesäuert und anschließend mit Essigester erschöpfend extrahiert. Diese Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösemittel im Vakuum befreit. Das Rohprodukt (Ausbeute quantitativ) wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f
4-(2-Naphthyl)-3-(methoxycarbonyl)-3-butensäure			aus 2-Naphthaldehyd, Bernsteinsäure-dimethylester und NaOMe in MeOH	65	X	0.8

Beispiel A10

[1,4']Bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester

Die Lösung von 0.669 g (2.024 mMol) 1'-Phenylmethyl-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester in 20 ml Methanol wurde nach Zugabe von 100 mg 10%-iger Palladiumkohle bei einem Druck von 5 bar bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat vom Lösemittel befreit, der Rückstand in 20 ml THF aufgenommen, die entstandene Lösung filtriert und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Farbloses Öl. Ausbeute: 490 mg (100% der Theorie).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 241$

$(M+Na)^+ = 253$

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
H	-	C5	aus $PhCH_2$-C5, H_2 und Pd/C in MeOH	100	G	0.22	ESI: $(M+H)^+$ = 241; $(M+Na)^+$ = 253	farbloses Öl
H	-	C12	aus $PhCH_2$-C12, H_2 und Pd/C in EtOH	98	D	0.17	ESI: $(M+H)^+$ = 284	farblose Kristalle
H	-	C9	aus $PhCH_2$-C9, H_2 und Pd/C in EtOH	78	O	0.1		farbloses Öl
H	-	C3	aus $PhCH_2$-C3, H_2 und Pd/C in MeOH	99			ESI: $(M+H)^+$ = 284; $(M+Na)^+$ = 306	farbloses Öl
H	-	C1	aus $PhCH_2$-C1, H_2 und Pd/C in EtOH	97	M	0.38	ESI: $(M+H)^+$ = 256	
H	-	C14	aus $PhCH_2$-C14, H_2 und Pd/C in MeOH	79	G	0.14	ESI: $(M+H)^+$ = 213	farblose Kristalle
H	-	C16	aus $PhCH_2$-C16, H_2 und Pd/C in MeOH	67	G	0.16	ESI: $(M+H)^+$ = 213	farblose Kristalle
H	-	C19	aus $PhCH_2$-C19, H_2 und Pd/C in MeOH	100	G	0.20	ESI: $(M+H)^+$ = 227	farbloses Öl
H	-	C22	aus $PhCH_2$-C22, H_2 und Pd/C in MeOH	100	C	0.06	ESI: $(M+H)^+$ = 227	farblose Kristalle
H	-	C26	aus $PhCH_2$-C26, H_2 und Pd/C in MeOH	100				farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
H	-	C28	aus 4-[(1-Phenylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyrididinyl]-benzoesäuremethyl-ester, H_2 und Pd/C in MeOH	70	S	0.4		farblose Kristalle
H	-	C18	Acetat, aus $PhCH_2$-C18, H_2 und Pd/C in MeOH	88	G	0.20	ESI: $(M+H)^+$ = 227	farbloses viskoses Öl
H	-	C7	aus $PhCH_2$-C7, H_2 und Pd/C in EtOH	92	O	0.15	ESI: $(M+H)^+$ = 241; $(M+Na)^+$ = 263	farbloses Öl
H	-	C50	aus $PhCH_2$-C50, H_2 und $Pd(OH)_2$ (Pearlman's catalyst) in EtOH	100	KK	0.21	ESI: $(M+H)^+$ = 256	farbloses viskoses Öl
4-Methyl-2-piperazin-carbonsäure-ethylester			aus 1-(Phenylmethyl)-4-methyl-2-piperazincarbonsäure-ethylester, H_2 und $Pd(OH)_2$ (Pearlman's catalyst) in EtOH	99				farbloses Öl
H	-	C46	aus $PhCH_2$-C46, H_2 und $Pd(OH)_2$ (Pearlman's catalyst) in EtOH	100	DD	0.24	ESI: $(M+H)^+$ = 256	farbloses viskoses Öl
H	-	C45	aus $PhCH_2$-C45, H_2 und $Pd(OH)_2$ (Pearlman's catalyst) in EtOH	100	LL	0.1	ESI: $(M+H)^+$ = 256	farbloses Öl

101

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
2-Piperazin-carbonsäure-ethylester			aus 1,4-Bis-(phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester, H_2 und 10proz. Pd/C in EtOH	100	MM	0.2	ESI: $(M+H)^+$ = 159	

Beispiel A11

1'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester

Zu der Mischung aus 4.549 ml (24.54 mMol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, 4.753 g (24.54 mMol) 4-Piperidinessigsäure-methylester-hydrochlorid und 40 ml THF gab man 4.0 ml Eisessig und 20 g Molekularsieb 3 Å, ließ 2 Stunden bei Zimmertemperatur rühren, kühlte auf 0 °C ab und trug unter Einhaltung dieser Temperatur in kleinen Portionen innerhalb von 8 Stunden insgesamt 6.358 g (30.0 mMol) Natriumtriacetoxyborhydrid ein. Anschließend rührte man noch 16 Stunden bei Zimmertemperatur. Man stellte den Ansatz natriumhydrogencarbonat-alkalisch, extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester, trocknete die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und chromatographierte den Eindampfrückstand an Kieselgel unter Verwendung von anfangs Dichlormethan/Methanol 30/1, dann 20/1, zuletzt 10/1 als Eluenzien. Aufarbeitung der geeigneten Fraktionen ergab 1.804 g (22% der Theorie) eines leicht beweglichen Öls, das über Nacht zu farblosen Kristallen erstarrte. R_f =0.56 (FM B).
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 331.

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
$PhCH_2$	-	C7 + C9	aus 1-(Phenylmethyl)-piperazin, 4-Oxocyclohexancarbonsäureethylester und $Na(CN)BH_3$/AcOH in MeOH bei pH 5-6; Trennung der beiden Diastereomeren an Kieselgel, FM Dichlormethan / MeOH 30/1 v/v	cis: 14.7 + trans: 13.8 + cis / trans: 5.8	AA	cis: 0.40; trans: 0.30	cis: ESI: $(M+H)^+$ = 331; $(M+Na)^+$ = 353; trans: ESI: $(M+H)^+$ = 331	farblose Flüssigkeiten
$PhCH_2$	-	C3	aus 1-(Phenylmethyl)-piperazin, 4-Oxo-1-piperidinessigsäure-1,1-dimethylethylester und $Na(CN)BH_3$/AcOH in MeOH bei pH 5-6	58	O	0.67	ESI: $(M+H)^+$ = 374; $(M+Na)^+$ = 396	farblose Kristalle
4-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperazin			aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-piperazin und $NaBH(OAc)_3$/AcOH in THF	100	D	0.60	ESI: $(M+H)^+$ = 360; $(M+Na)^+$ = 382; $(2M+Na)^+$ = 741	farbloses Öl
$PhCH_2$	-	C14	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, L-Prolinmethylester-hydrochlorid und $NaBH(OAc)_3$/AcOH in THF	51	G	0.50	ESI: $(M+H)^+$ = 303	farbloses Öl

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
$PhCH_2$	-	C16	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, D-Prolinmethylester-hydrochlorid und $NaBH(OAc)_3$/AcOH in THF	54	G	0.50	ESI: $(M+H)^+$ = 303; $(M+Na)^+$ = 325	farbloses Öl
$PhCH_2$	-	C19	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, L-Homoprolinmethylester-hydrochlorid [Bachem] und $NaBH(OAc)_3$ in CH_2Cl_2	51	G	0.40	ESI: $(M+H)^+$ = 317; $(M+Na)^+$ = 339	farbloses Öl
$PhCH_2$	-	C18	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, D-Homoprolinmethylester-hydrochlorid [Bachem] und $NaBH(OAc)_3$ in CH_2Cl_2	57	G	0.40	ESI: $(M+H)^+$ = 317	farbloses viskoses Öl
$PhCH_2$	-	C50	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, 4-Methyl-2-piperazincarbonsäure-ethylester und $NaBH(OAc)_3$ in THF	22	DD	0.84	ESI: $(M+H)^+$ = 348	
$PhCH_2$	-	C46	aus 1-Methyl-4-piperidinon, 1-(Phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester-bis-(trifluoracetat) und $NaBH(OAc)_3$ in THF	100	C	0.53	ESI: $(M+H)^+$ = 346	farbloses Öl

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
$PhCH_2$	-	C45	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, 1-Methyl-2-piperazincarbonsäure-ethylester-bis-(trifluoracetat) und $NaBH(OAc)_3$ in THF	100	C	0.41	$M^+ = 345$	farbloses Öl
Boc	-	C44	aus 1-Methyl-4-piperidinon, 4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester-bis-(trifluoracetat) und $NaBH(OAc)_3$ in THF	57	C	0.46	ESI: $(M+H)^+ = 356$	farbloses viskoses Öl

Beispiel A12

4-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure-ethylester

Zu der Suspension von 2.0 g (3.325 mMol) 1-(Phenylmethyl)-4-(1-piperazinyl)-piperidin-tris-(trifluoracetat) in 50 ml Dichlormethan gab man 3.5 ml (19.892 mMol) DIEA und rührte 10 Minuten bei Zimmertemperatur. Dann trug man 0.38 ml (3.365 mMol) Bromessigsäureethylester ein und rührte über Nacht bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde viermal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 0.70 g (61% der Theorie) des gesuchten Produkts vom R_f 0.63 (FM D) und
ESI-MS: $(M+H)^+ = 346$.

Entsprechend wurde die folgende Verbindung der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
$PhCH_2$	-	C12	aus 1-(Phenylmethyl)-4-(1-piperazinyl)-piperidin-tris-(trifluoracetat), Bromessigsäure-1,1-dimethylethylester und K_2CO_3 in CH_3CN	65	D	0.51	ESI: $(M+H)^+$ = 374; $(M+Na)^+$ = 396	farblose Kristalle

Beispiel A13

1-(Phenylmethyl)-4-(1-piperazinyl)-piperidin-tris-(trifluoracetat)

Das Gemisch aus 77.6 g (0.216 Mol) 4-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperazin, 150 ml (1.941 Mol) Trifluoressigsäure und 450 ml Dichlormethan wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht und dann 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgenutscht und an der Luft getrocknet. Man erhielt 119.0 g (92% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.20 (FM D) und
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 260

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
H	-	C29	aus 4-[[1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]methyl]-benzoesäureethylester und TFA in CH_2Cl_2	89	BB	0.70		farblose Kristalle

106

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
H	-	C44	aus 4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester und TFA in CH_2Cl_2	100	DD	0.11	$M^+ = 255$	farbloses viskoses Öl
1-(Phenylmethyl)-2-piperazin-carbonsäure-ethylester-bis-(trifluoracetat)			aus 4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-(phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester und TFA in CH_2Cl_2	100	AcOEt	0.00	ESI: $(M+H)^+ = 249$	farbloses Öl
1-Methyl-2-piperazin-carbonsäure-ethylester-bis-(trifluoracetat)			aus 4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-methyl-2-piperazincarbonsäure-ethylester und TFA in CH_2Cl_2	100	DD	0.16	ESI: $(M+H)^+ = 173$	farbloses viskoses Öl

Beispiel A14

1'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäuremethylester

Zu der Lösung von 1.0 g (3.307 mMol) 1'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure in 30 ml DMF gab man 1.124 g (3.5 mMol) TBTU und 1.0 ml (7.175 mMol) Triethylamin, rührte 20 Minuten bei Zimmertemperatur, fügte dann 20 ml Methanol zu und rührte weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde eingedampft, der Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt, der Rückstand säulenchromatogaphisch an Kieselgel unter Verwendung von anfangs Ethylacetat, dann von Ethylacetat im Gemisch mit bis zu 5% Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren gereinigt. Man erhielt 0.231 g (22% der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 84.7 °C und Rf 0.73 (FM F).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 317$

Beispiel A15

3-(4-Piperidinyl)-benzoesäuremethylester-hydrochlorid

Die Mischung aus 500 mg (2.069 mMol) 3-(4-Piperidinyl)-benzoesäure-hydrochlorid und 10 ml gesättigter methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 3 ml Isopropanol verrührt, abgenutscht, mit Diethylether gewaschen und bei 60 °C im Umlufttrockenschrank getrocknet. Man erhielt 390 mg (74% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.34 (FM D).

IR (KBr): 1728 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+H)^+ = 220$;

$(M+Cl+HCl)^- = 290/292/294$ (Cl_2)

Entsprechend wurden folgende Ester der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
H	-	C31	Dihydrochlorid; aus H-C38 [BAYER], MeOH und HCl	76	D	0.58	ESI: $(M+H)^+$ = 289; $(M+Cl+HCl)^-$ = 359/361/363 (Cl_2)	1722 (C=O)	farblose Kristalle
$PhCH_2$	-	C41	aus $PhCH_2$-C43, MeOH und HCl	52	D	0.88	ESI: $(M+H)^+$ = 318; $(M+Na)^+$ = 340; $(2M+Na)^+$ = 657		
2-Aminothiazol-5-carbonsäuremethyl-ester-hydrochlorid			aus 2-Aminothiazol-5-carbonsäure, MeOH und HCl	100	D	0.59	ESI: $(M+H)^+$ = 159; $(M-H)^-$ = 157		

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
4-[1-(Phenylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl]-benzoesäure-methylester			aus 4-[1-(Phenylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl]-benzoesäure, MeOH und HCl	85			ESI: $(M+H)^+$ = 308	1707 (C=O)	

Beispiel A16

1'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure

In 15 ml konz. Schwefelsäure wurden in kleinen Portionen insgesamt 5.0 g (17.642 mMol) 1'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonitril eingetragen. Nachdem das Nitril in Lösung gegangen war, wurde weitere 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, dann 10 ml Wasser zugegeben und die Mischung 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der erkaltete Ansatz wurde in 50 ml Eiswasser eingerührt und mit konz. Ammoniak auf pH 7 gebracht. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen, mit 10 ml Dichlormethan verrührt, erneut abgenutscht, dann im Vakuum getrocknet. Man erhielt 1.56 g (29% der Theorie) an farblosen Kristallen vom Rf 0.0 (FM DD).

ESI-MS: (M+H) = 303

Beispiel A17

3-(1-Piperazinyl)-benzoesäureethylester

Zu der Lösung von 18.5 g (0.055 Mol) 3-[4-(Phenylmethoxycarbonyl)-1-piperazinyl]-benzoesäureethylester in 30 ml Eisessig tropfte man bei Zimmertemperatur 30 ml einer gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig und rührte weitere 4 Stunden bei Zimmertemperatur. Der Mischung wurden 300 ml Diethylether zugesetzt, der entstandene Niederschlag anschließend abgenutscht, mit Diethylether gründlich gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute 17.8 g (82% der

Theorie). Farblose Kristalle vom Fp. 226 °C (Z) und R_f 0.24 (FM EE).

$C_{13}H_{18}N_2O_2$*2 HBr (396.13)

Ber.: C 39.42H 5.09 N 7.07 Br 40.34

Gef.: 39.27 5.06 7.15 40.35

Beispiel A18

3-[4-(Phenylmethoxycarbonyl)-1-piperazinyl]-benzoesäure-ethylester

Zu der Lösung von 26.0 g (0.08 Mol) 3-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]-benzoesäureethylester in 260 ml Dichlormethan gab man im Abstand von 16 Stunden zweimal je 15.0 g (zusammen 0.176 Mol) Chlorkohlensäurebenzylester und rührte insgesamt 32 Stunden bei Zimmertemperatur. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan zum Eluieren gereinigt. Man erhielt 18.8 g (70% der Theorie) eines farblosen Öls vom R_f 0.67 (FM FF).

Beispiel A19

3-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]-benzoesäureethylester-hydroiodid

Die Mischung aus 53.6 g (0.2 Mol) *N,N*-Bis-(2-chlorethyl)-benzenmethanamin-hydrochlorid, 40.2 g (0.2 Mol) 3-Aminobenzoesäureethylester-hydrochlorid, 30.0 g (0.2 Mol) Natriumiodid, 20.0 g Natriumcarbonat und 1 l n-Propanol wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Man kühlte auf 80°C ab, gab langsam weitere 15 g Natriumcarbonat zu und kochte abermals 2 Stunden unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 80°C wurde das restliche Natriumcarbonat von einer Gesamtmenge von 53.0 g (0.5 Mol) zugesetzt und nochmals 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gehalten. Man ließ erkalten, filtrierte von den unlöslichen Salzen ab und engte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in 200 ml Dichlormethan aufgenommen, die Dichlormethan-Lösung zweimal mit je 50 ml 1N Salzsäure gewaschen, dann eingedampft. Der verbliebene Rückstand ergab nach dem Umkristallisieren aus Ethanol 43.0 g (48% der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 180-182 °C und R_f = 0.62 (FM GG).

Beispiel A20

4-[1-(Phenylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl]-benzoesäure

Zu der Lösung von 13.13 g (0.040 Mol) 4-(4-Bromphenyl)-1-(phenylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 190 ml wasserfreiem THF tropfte man unter Argon-Atmosphäre und Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -70 bis -60 °C 25.0 ml (0.04 Mol) einer 1.6-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan. Nach 30 Minuten bei -60°C goß man den Ansatz unter gutem Rühren auf 500 g fein zerstoßenes Trockeneis und ließ dann die Mischung über Nacht auf Zimmertemperatur kommen. Man verdünnte mit 300 ml Diethylether und extrahierte dann mit zweimal je 100 ml Wasser. Unter äußerer Kühlung wurden die vereinigten wässerigen Auszüge mit 2N Salzsäure auf pH 7.5 gebracht. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, mit 50 ml heißem Methanol verrührt und nach dem Erkalten erneut abgenutscht. Man erhielt nach dem Trocknen im Exsikkator 8.3 g (71% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.5 (FM HH).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 294$

$(M-H)^- = 292$

Beispiel A21

4-(4-Bromphenyl)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinol

Zu der Lösung von 23.591 g (0.10 Mol) 1,4-Dibrombenzol in 250 ml wasserfreiem THF tropfte man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -60 bis -50 °C 62.5 ml (0.1 Mol) einer 1.6-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan. Man rührte weitere 20 Minuten bei der genannten Temperatur, bevor man die Lösung von 18.926 g (0.10 Mol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon in 50 ml wasserfreiem THF zutropfte. Man ließ auf Zimmertemperatur erwärmen, rührte noch über Nacht bei dieser Temperatur, trug den Ansatz dann in Eiswasser ein und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Diisopropylether

umkristallisiert. Man erhielt 23.1 g (67% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.4 (FM BB).

Beispiel A22

4-[[1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]methyl]-benzoesäureethylester

Die Lösung von 38.7 g (0.112 Mol) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-[4-(ethoxycarbonyl)-phenylmethylen]-piperidin in 350 ml Essigsäureethylester wurde in Gegenwart von 4.82 g 10%-igem Palladium auf Kohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei Zimmertemperatur und einem Druck von 5 bar hydriert. Übliche Aufarbeitung ergab 35.8 g (92% der Theorie) eines farblosen Öls, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Beispiel A23

1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-[4-(ethoxycarbonyl)-phenylmethylen]-piperidin

Zu der Lösung von 19.2 ml (0.135 Mol) Diisopropylamin in 400 ml wasserfreiem THF tropfte man unter Verwendung von Argon als Schutzgas und unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -20 bis -10 °C 85.0 ml (0.136 Mol) einer 1.6-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan. Man hielt noch 20 Minuten die genannte Temperatur und tropfte dann die Lösung von 39.35 g (0.131 Mol) [4-(Ethoxycarbonyl)phenyl]-methanphosphonsäure-diethylester in 100 ml THF zu. Man rührte weitere 20 Minuten bei einer Temperatur zwischen -20 und -10 °C, tropfte dann die Lösung aus 28.1 g (0.131 Mol) 1-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-4-piperidinon in 100 ml THF ein und ließ über Nacht auf Zimmertemperatur erwärmen. Der Ansatz wurde in Eiswasser eingerührt, die entstandene Mischung mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert, die vereinigten Extrakte mit gesättigter wässeriger NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel und unter Verwendung von Petrolether/Essigsäureethylester 7/1 v/v zum Eluieren gereinigt. Man erhielt 38.7 g (86% der Theorie) eines farblosen Öls, das in Gegenwart von Petrolether zu farblosen Kristallen erstarrte.

Beispiel A24

[4-(Ethoxycarbonyl)phenyl]-methanphosphonsäurediethylester

In einer Rührapparatur wurden 55 ml (0.316 Mol) Triethylphosphit vorgelegt und auf eine Innentemperatur von 90°C vorgeheizt. Hierzu wurde langsam und in kleinen Portionen die Suspension von 60.0 g (0.247 Mol) 4-(Brommethyl)-benzoesäureethylester in 100 ml Dichlormethan gegeben, wobei das entstandene Ethylbromid und das verdampfende Dichlormethan laufend abdestilliert wurden. Nachdem die Menge des entstandenen Ethylbromids deutlich zurückgegangen war, wurde die Reaktionstemperatur langsam auf 140°C gesteigert und diese Temperatur bis zur Beendigung der Ethylbromidbildung (ca. 2 Stunden) gehalten. Das überschüssige Triethylphosphit wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Essigsäureethylester suspendiert und an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Petrolether (Gradient 1/1 → 1/0 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 56.3 g (76% der Theorie) der obigen Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Beispiel A25

4-[2-(4-Piperidinyl)ethyl]-benzoesäureethylester

Die Lösung von 22.0 g (0.076 Mol) 4-[2-(4-Pyridinyl)vinyl]-benzoesäureethylesterhydrochlorid in 800 ml Ethanol wurde in Gegenwart von 2 g Platin(IV)-oxid bei 3.8 bar Wasserstoffdruck 8 Stunden lang hydriert. Katalysator und Lösemittel wurden entfernt, der Rückstand in 5%-iger Salzsäure aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die wässerige Phase wurde sodaalkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester erschöpfend ausgeschüttelt. Die vereinigten Ethylacetatauszüge wurden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene ölige Produkt (17.0 g, 86% der Theorie) wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel A26

(*E*)-4-[2-(4-Pyridinyl)vinyl]-benzoesäureethylester-hydrochlorid

Zu der Suspension von 1.87 g (78 mMol) Natriumhydrid in 150 ml THF tropfte man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -10 bis 0°C die Lösung von 9.1 g (85.0 mMol) 4-Pyridin-carboxaldehyd und 25.0 g (83.3 mMol) [4-(Ethoxycarbonyl)-phenyl]-methanphosphonsäurediethylester in 150 ml THF. Die Mischung wurde 35 Stunden unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Dann wurde zwischen Wasser und Diethylether verteilt, die etherische Phase über Natriumsulfat getrocknet, auf ein Volumen von ca. 200 ml eingedampft und mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung bis zur Beendigung der Fällungsreaktion versetzt. Die entstandenen farblosen Kristalle wurden abgenutscht, mit Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute: 22.0 g (87% der Theorie). Fp. 215-225 °C.

Beispiel A27

2-(1-Piperazinyl)-thiazol-5-carbonsäuremethylester

Zu der Lösung von 4.2 g (23.647 mMol) 2-Chlorthiazol-5-carbonsäuremethylester in 5 ml Ethanol gab man 10.0 g (116.09 mMol) wasserfreies Piperazin und kochte 3 Stunden unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter wässeriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden gründlich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 1.8 g (34% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.44 (FM D).

Beispiel A28

2-Chlorthiazol-5-carbonsäuremethylester

Zu der Suspension von 14.0 g (71.927 mMol) 2-Aminothiazol-5-carbonsäuremethyl-ester-hydrochlorid in 8 ml konz. Salzsäure gab man 20 g gestoßenes Eis und tropfte unter äußerer Kühlung die Lösung von 5.0 g (72.464 mMol) Natriumnitrit in 30 ml

Wasser ein, wobei die Reaktionstemperatur stets unter 0 °C gehalten wurde. Nach 30 Minuten gab man 7.2 g (72.735 mMol) Kupfer(I)-chlorid zu, rührte noch 1 Stunde unter Kühlung und ließ in den folgenden 1½ Stunden langsam auf Zimmertemperatur kommen. Das Gemisch wurde mit Diethylether erschöpfend extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt 4.3 g (34% der Theorie) eines farblosen Öls vom Rf = 0.94 (FM D), das ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Stufen verwendet wurde.

MS: M^+ = 177/179 (Cl)

Beispiel A29

2-(1-Piperazinyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester-hydrochlorid

Zu der eisgekühlten Lösung von 8.0 g (15.752 mMol) 2-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester in 60 ml 1,2-Dichlorethan gab man 4.0 ml (35.973 mMol) Chlorameisensäure-1-chlorethylester, rührte noch 20 Minuten bei 0 °C und kochte über Nacht unter Rückfluß, bevor man das Lösemittel abdestillierte. Der Rückstand wurde mit 60 ml Methanol versetzt und abermals 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 3 ml Methanol verrieben, dann abgenutscht. Nach dem Trocknen im Vakuumtrockenschrank erhielt man 2.5 g (60% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f = 0.49 (FM D).

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 228;
$(M+Na)^+$ = 250

Beispiel A30

2-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]-thiazol-4-carbonsäure-hydrobromid

Zu der Lösung von 18.0 g (76.482 mMol) 1-(Aminothiocarbonyl)-4-(phenylmethyl)-piperazin in 300 ml Ethanol gab man 12.7 g (76.066 mMol) Brombrenztraubensäure und kochte 3 Stunden unter Rückfluß. Man ließ über Nacht stehen, nutschte das ausgefallene Festprodukt ab und wusch es mit Ethanol. Nach dem Trocknen erhielt

man 23.0 g (79% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.10 (FM D).

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 302;

$(M+Na)^+$ = 326

Beispiel A31

1-(Aminothiocarbonyl)-4-(phenylmethyl)-piperazin

Zu der eisgekühlten Lösung von 19.08 g (108.25 mMol) 1-(Phenylmethyl)-piperazin in 150 ml Dichlormethan tropfte man 12.596 g (108.247 mMol) *tert.*-Butylisothiocyanat, wobei man die Reaktionstemperatur unter +5 °C hielt. Man rührte über Nacht bei Zimmertemperatur, befreite vom Lösemittel und kochte den verbliebenen Rückstand 1½ Stunden lang mit 100 ml konz. Salzsäure. Nach dem Erkalten neutralisierte man unter äußerer Kühlung mit 12M Natronlauge und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinigten Dichlormethanauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 25.2 g (99% der Theorie) an hellgelben Kristallen vom

R_f = 0.45 (FM D).

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 236;

$(M-H)^-$ = 234;

$(M+Na)^+$ = 258

Beispiel A32

4-Methyl-1-(phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäureethylester

Zu der Mischung aus 15.12 g (31.739 mMol) 1-(Phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäureethylester-bis-(trifluoracetat), 20 ml DIEA und 250 ml THF tropfte man bei Zimmertemperatur die Lösung von 2.2 ml (35.029 mMol) Iodmethan in 50 ml THF und rührte 4 weitere Stunden bei Zimmertemperatur. Man filtrierte, dampfte den Rückstand im Vakuum ein und chromatographierte den Rückstand an einer Kieselgelsäule unter Verwendung von FM II zum Eluieren. Nach der üblichen Aufarbeitung der geeigneten Fraktionen erhielt man 2.43 g (29% der Theorie) eines farblosen Öls, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufen verwendet wurde.

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	Fp. [°C]
4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-methyl-2-piperazincarbonsäure-ethylester			aus 4-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester, CH_3I und DIEA in THF	79	AcOEt	0.58	ESI: $(M+H)^+$ = 273	farbloses Öl
4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-(phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester			aus 4-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester, $PhCH_2Br$ und DIEA in THF	90	NN	0.51	ESI: $(M+H)^+$ = 349	

Beispiel A33

4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester

Zu der Lösung von 17.07 g (0.108 Mol) 2-Piperazincarbonsäure-ethylester in 400 ml Ethanol tropfte man unter Eiskühlung 22.0 g (0.101 Mol) Pyrokohlensäure-di-*tert.*-butylester und rührte weitere 3 Stunden unter äußerer Kühlung mit Eis. Das Lösemittel wurde, zuletzt im Vakuum, abdestilliert und der verbleibende Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, der Rückstand unter Verwendung von Essigsäureethylester/Ethanol 95/5 v/v zum Eluieren säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Ausbeute: 11.798 g (42% der Theorie) einer farblosen Festsubstanz.

Beispiel A34

1,4-Bis-(phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäureethylester

Zu der 40 °C warmen Lösung von 52.190 g (217.141 mMol) *N,N'*-Dibenzylethylendiamin und 60 ml Triethylamin in 165 ml Toluol tropfte man unter kräftigem Rühren die Lösung von 56.441 g (217.141 mMol) 2,3-Dibrompropansäureethylester in 55 ml Toluol und rührte weitere 3 Stunden bei einer Badtemperatur von 80 °C. Man ließ erkalten, filtrierte, wusch die Filtrate zweimal mit je 50 ml Wasser, dann einmal mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie im Vakuum ein. Man erhielt 73.4 g (100% der Theorie) eines farblosen, viskosen Öls vom R_f 0.79 (FM MM), das ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet wurde.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 339$

B. Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester (Lfd. Nr. 1)

Die Mischung aus 954.048 mg (1.6 mmol) 3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosin, 955.898 mg (1.6 mmol) 4-(4-Piperidinyl)-1-piperazin-essigsäureethylester, 802.75 mg (2.5 mmol) TBTU, 216.208 mg (1.6 mmol) HOBt, 2.4 ml (14.02 mmol) DIEA und 8 ml THF-DMF-Gemisch (5/3 v/v) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ml gesättigte wässerige Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingerührt, der ausgefallene Feststoff an Kieselgel unter Verwendung von FM G zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung der geeigneten Eluate erhielt man 283 mg (21% der Theorie) eines farblosen, amorphen Produkts vom R_f 0.39 (FM G).

IR (KBr): 3405(NH, OH); 1731 (C=O) cm^{-1}

ESI: $(M-H)^- = 830/832/834(Br_2)$;

$(M+Na)^+ = 854/856/858(Br_2)$

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
3	N1	B1	C3	aus N1-CO-B1-OH, H-C3, TBTU, HOBt und DIEA in THF	71	G	0.34	ESI: $(M-H)^-$ = 858/860/862 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 882/884/886 (Br_2)	1740 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
5	N1	B1	C5	aus N1-CO-B1-OH, H-C5 * 2 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt und DIEA in THF	56	G	0.36	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 839/841/843 (Br_2)		farblose, amorphe Substanz
7	N1	B1	C7	aus N1-CO-B1-OH, H-C7, TBTU, HOBt und DIEA in THF	53	G	0.37	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+H)^+$ = 817/819/821 (Br2);$(M+Na)^+$ = 839/841/843 (Br_2)	3421 breit (NH, OH); 1726 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
9	N1	B1	C9	aus N1-CO-B1-OH, H-C9, TBTU, HOBt und DIEA in THF	46	G	0.40	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+H)^+$ = 817/819/821 (Br_2)		farblose, amorphe Substanz
11	N1	B1	C11	aus N1-CO-B1-OH, H-C11, TBTU, HOBt und DIEA in THF	51	G	0.32	ESI: $(M-H)^-$ = 830/832/834 (Br_2)	3317 breit (NH, OH); 1738 (C=O)	farblose, amorphe Substanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
12	N2	B2	C5	aus N2-CO-B2-OH, H-C5, TBTU, HOBt und DIEA in THF	96	G	0.61	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834; $(M+HCO_2)^-$ = 874/876/878 (Br_2)	3377 breit (NH, NH_2); 1734 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
14	N2	B2	C11	aus N2-CO-B2-OH, H-C11, TBTU, HOBt und DIEA in THF	82	G	0.57	ESI: $(M+HCO_2)^-$ = 889/891/893 (Br_2)	3446 breit (NH, NH_2); 1734 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
15	N1	B3	C1	aus N1-CO-B3-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	26			ESI: $(M+H)^+$ = 766/768 (Br)	1669 (C=O)	
16	N1	B4	C1	aus N1-CO-B4-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	24			ESI: $(M+H)^+$ = 742/744/746 (Cl_2)		
17	N1	B5	C1	aus N1-CO-B5-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	37			ESI: $(M+H)^+$ = 816/818/820 (Br_2)		

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
18	N1	B6	C1	aus N1-CO-B6-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	26			ESI: $(M+Na)^+$ = 788/790 (Br)		
19	N1	B7	C1	aus N1-CO-B7-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	18			ESI: $(M+Na)^+$ = 852/854/856 (Br_2)		
20	N1	B8	C1	aus N1-CO-B8-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	13			ESI: $(M+H)^+$ = 708/710 (Cl)		
21	N1	B3	C11	aus N1-CO-B3-OH, H-C11, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	26			ESI: $(M+Na)^+$ = 788/790 (Br)		
29	N1	B9	C12	aus N1-CO-B9-OH, H-C12, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	40			ESI: $(M+H)^+$ = 724		
30	N1	B10	C5	aus N1-CO-B10-OH, H-C5, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	66	G	0.35	ESI: $(M+H)^+$ = 661	1662 (C=O)	farblose, amorphe Substanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
31	N1	B10	C1	aus N1-CO-B10-OH, H-C1, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	22			ESI: $(M+H)^+$ = 676	1734, 1660 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
32	N1	B21	C1	aus N1-CO-B21-OH, H-C1, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (10/1 v/v)	13			ESI: $(M-H)^-$ = 827/829/831 (Br_2); $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)	1670 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
33	N1	B2	C14	aus N1-CO-B2-OH, H-C14, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	33	S	0.67	ESI: $(M+H)^+$ = 788/790/792 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 810/812/814 (Br_2)	3435, 3373 (NH, NH_2); 1734, 1668 (C=O)	184.6
34	N1	B1	C14	aus N1-CO-B1-OH, H-C14, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	6	S	0.67	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2); $(M+H)^+$ = 789/791/793 (Br_2)	1653 (C=O)	141.9
37	N1	B2	C16	aus N1-CO-B2-OH, H-C16, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	53	S	0.67	ESI: $(M+H)^+$ = 788/790/792 (Br_2)	3437 (NH, NH_2); 1653 (C=O)	farblose Kristalle
38	N1	B1	C16	aus N1-CO-B1-OH, H-C16, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	32	S	0.67	ESI: $(M+H)^+$ = 789/791/793 (Br_2)	3321 (NH, OH); 1662 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
41	N1	B2	C18	aus N1-CO-B2-OH, H-C18 * AcOH, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	26	G	0.35	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		farblose Kristalle
42	N1	B1	C18	aus N1-CO-B1-OH, H-C18 * AcOH, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	35	G	0.47	ESI: $(M+H)^+$ = 803/805/807 (Br_2)		farblose Kristalle
43	N1	B2	C19	aus N1-CO-B2-OH, H-C19, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	52	Q	0.73	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 824/826/828 (Br_2)		farblose Kristalle
44	N1	B1	C19	aus N1-CO-B1-OH, H-C19, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	63	Q	0.72	ESI: $(M+H)^+$ = 803/805/807 (Br_2)		farblose Kristalle
49	N1	B1	C22	aus N1-CO-B1-OH, H-C22, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	49	G	0.44	ESI: $(M-H)^-$ = 801/803/805 (Br_2)		farblose Kristalle
50	N1	B2	C22	aus N1-CO-B2-OH, H-C22, TBTU und NEt_3 in THF/DMF (1/1 v/v)	70	G	0.65	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		farblose Kristalle
55	N1	B1	C26	aus N1-CO-B1-OH, H-C26, TBTU, HOBt und DIEA in THF	52	D	0.55	ESI: $(M-H)^-$ = 809/811/813 (Br_2)		farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
56	N1	B1	C27	aus N1-CO-B1-OH, H-C27 * 2 HBr, TBTU, HOBt und DIEA in THF	54	D	0.56	ESI: $(M-H)^-$ = 809/811/813 (Br_2)		farblose Kristalle
57	N1	B1	C28	aus N1-CO-B1-OH, H-C28, TBTU, HOBt und DIEA in THF	33	D	0.56	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2)		farblose Kristalle
58	N1	B1	C29	aus N1-CO-B1-OH, H-C29, TBTU, HOBt und DIEA in THF	32	D	0.57	ESI: $(M-H)^-$ = 822/824/826 (Br_2)		farblose Kristalle
59	N1	B1	C30	aus N1-CO-B1-OH, H-C30, TBTU, HOBt und DIEA in THF	25	D	0.66	ESI: $(M-H)^-$ = 836/838/840 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 860/862/864 (Br_2)	1716, 1662 (C=O)	farblose Kristalle
60	N1	B1	C31	aus N1-CO-B1-OH, H-C31 * 2 HCl, TBTU, HOBt und DIEA in THF	55	D	0.59	ESI: $(M-H)^-$ = 863/865/867 (Br_2)		farblose Kristalle
61	N1	B1	C32	aus N1-CO-B1-OH, H-C32 * HCl, TBTU, HOBt und DIEA in THF	45	D	0.59	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 818/820/822 (Br_2)		farblose Kristalle
62	N2	B2	C26	aus N2-CO-B2-OH, H-C26, TBTU, HOBt und DIEA in THF	62	D	0.81	ESI: $(M-H)^-$ = 822/824/826 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 846/848/850 (Br_2)		farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
63	N2	B2	C27	aus N2-CO-B2-OH, H-C27 * 2 HBr, TBTU, HOBt und DIEA in THF	65	D	0.79	ESI: $(M+Na)^+$ = 846/848/850 (Br_2)		farblose Kristalle
64	N2	B2	C28	aus N2-CO-B2-OH, H-C28, TBTU, HOBt und DIEA in THF	38	D	0.81	ESI: $(M-H)^-$ = 807/809/811 (Br_2)		farblose Kristalle
65	N2	B2	C30	aus N2-CO-B2-OH, H-C30, TBTU, HOBt und DIEA in THF	54	D	0.87	ESI: $(M+Na)^+$ = 873/875/877 (Br_2)		farblose Kristalle
66	N2	B2	C31	aus N2-CO-B2-OH, H-C31 * 2 HCl, TBTU, HOBt und DIEA in THF	50	D	0.85	ESI: $(M+Na)^+$ = 900/902/904 (Br_2)		farblose Kristalle
67	N2	B2	C32	aus N2-CO-B2-OH, H-C32 * HCl, TBTU, HOBt und DIEA in THF	52	D	0.88	ESI: $(M-H)^-$ = 807/809/811 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 831/833/835 (Br_2)	1723 (C=O)	farblose Kristalle
83	N1	B1	C40	aus N1-CO-B1-OH, H-C40, TBTU, HOBt und DIEA in THF	17	D	0.50	ESI: $(M-H)^-$ = 802/804/806 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 826/828/830 (Br_2)		farblose Kristalle
84	N1	B1	C41	aus N1-CO-B1-OH, H-C41 * HCl, TBTU, HOBt und DIEA in THF	82	D	0.41	ESI: $(M-H)^-$ = 802/804/806 (Br_2)		
87	N1	B2	C41	aus N1-CO-B2-OH, H-C41 * HCl, TBTU, HOBt und DIEA in THF	75	D	0.82	ESI: $(M-H)^-$ = 801/803/805 (Br_2)		

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
88	N1	B2	C40	aus N1-CO-B2-OH, H-C40, TBTU, HOBt und DIEA in THF	62	D	0.52	ESI: $(M+Na)^+$ = 825/827/829 (Br_2)		
93	N1	B2	C12	aus N1-CO-B2-OH, H-C12, TBTU, HOBt und DIEA in THF	55	D	0.47	ESI: $(M-H)^-$ = 857/859/861 (Br_2); $(M+H)^+$ = 859/861/863 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 881/883/885 (Br_2)	1665 (C=O)	farblose Kristalle
94	N2	B2	C12	aus N2-CO-B2-OH, H-C12, TBTU, HOBt und DIEA in THF	65	D	0.49	ESI: $(M-H)^-$ = 871/873/875 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 895/897/899 (Br_2)		farblose Kristalle
95	N1	B2	C1	aus N1-CO-B2-OH, H-C1, TBTU, HOBt und DIEA in THF	57	D	0.68	ESI: $(M+H)^+$ = 831/833/835 (Br_2)	1665 (C=O)	farblose Kristalle
96	N2	B2	C1	aus N2-CO-B2-OH, H-C1, TBTU, HOBt und DIEA in THF	58	D	0.72	ESI: $(M-H)^-$ = 843/845/847 (Br_2); $(M+H)^+$ = 845/847/849 (Br_2)	1658 (C=O)	farblose Kristalle
119	N1	B30	C1	aus N1-CO-B30-OH, H-C1, TBTU, HOBt und DIEA in THF	50			ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		farblose Kristalle
122	N1	B7	C14	aus N1-CO-B7-OH, H-C14, TBTU und NEt_3 in DMF	26	II	0.44	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose amorphe Substanz

126

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
123	N1	B8	C14	aus N1-CO-B8-OH, H-C14, TBTU und NEt_3 in DMF	28	C	0.68	ESI: $(M+H)^+$ = 665/667 (Cl)		hochviskoses Öl
124	N1	B7	C16	aus N1-CO-B7-OH, H-C16, TBTU und NEt_3 in DMF	20	C	0.80	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		hochviskoses Öl
125	N1	B8	C16	aus N1-CO-B8-OH, H-C16, TBTU und NEt_3 in DMF	11	II	0.58	ESI: $(M+H)^+$ = 665/667 (Cl)		farblose amorphe Substanz
126	N1	B32	C45	aus N1-CO-B32-OH, H-C45, TBTU, HOBt und NEt_3 in DMF	4	C	0.45	ESI: $(M+H)^+$ = 703		farblose Feststoffsubstanz
129	N1	B30	C45	aus N1-CO-B30-OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF	19	C	0.72	ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
130	N1	B30	C44	aus N1-CO-B30-OH, H-C44, TBTU und DIEA in THF	18	C	0.81	ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
131	N1	B21	C45	aus N1-CO-B21-OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF	14	C	0.67	ESI: $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
132	N1	B21	C44	aus N1-CO-B21-OH, H-C44, TBTU und DIEA in THF	24	C	0.48	ESI: $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
133	N1	B30	C46	aus N1-CO-B30-OH, H-C46, TBTU und DIEA in THF	16	C	0.55	ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
138	N1	B21	C46	aus N1-CO-B21-OH, H-C46, PyBroP und DIEA in THF	26	Q	0.65	ESI: $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz

127

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
140	N1	B31	C44	aus N1-CO-B31-OH, H-C44, PyBroP und DIEA in THF	22	Q	0.57	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)		farblose Fest-substanz
141	N1	B31	C46	aus N1-CO-B31-OH, H-C46, PyBroP und DIEA in THF	15	Q	0.47	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)		farblose Fest-substanz
142	N1	B31	C45	aus N1-CO-B31-OH, H-C45, PyBroP und DIEA in THF	11	Q	0.59	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)		farblose Fest-substanz
148	N1	B32	C44	aus N1-CO-B32-OH, H-C44, HATU und DIEA in THF	24	Q	0.50	ESI: $(M+H)^+$ = 703	1736, 1664, 1637 (C=O)	farblose Fest-substanz
149	N1	B32	C46	aus N1-CO-B32-OH, H-C46, HATU und DIEA in THF	3	Q	0.50	M^+ = 702		farblose Fest-substanz
151	N1	B25	C45	aus N1-CO-B25-OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF	10	G	0.38	ESI: $(M+H)^+$ = 805/807/809 (Cl_2)		farblose Fest-substanz
152	N1	B30	C50	aus N1-CO-B30-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	21	G	0.28	ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		farblose Fest-substanz
153	N1	B21	C50	aus N1-CO-B21-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	34	G	0.36	ESI: $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)	3439 (NH); 1738, 1666, 1639 (C=O)	farblose Fest-substanz

128

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
154	N1	B32	C50	aus N1-CO-B32-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	46	G	0.35	ESI: $(M+H)^+$ = 703	1736, 1660, 1628 (C=O)	farblose Fest-substanz
155	N1	B31	C50	aus N1-CO-B31-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	30	Q	0.66	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)	3458 (NH, NH_2); 1734 (C=O)	farblose Fest-substanz
156	N1	B25	C50	aus N1-CO-B25-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	29	Q	0.68	ESI: $(M+H)^+$ = 808/807/809/811 (Br_2, Cl)	3439 (NH); 1639 (C=O)	farblose Fest-substanz
162	N1	B5	C45	aus N1-CO-B5-OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF/DMF (3/1 v/v)	22	C	0.69	ESI: $(M+H)^+$ = 816/818/820 (Br_2)		farblose Fest-substanz
164	N1	B33	C5	aus N1-CO-B33-OH, H-C5, TBTU und DIEA in THF	70	C	0.79	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		farblose Fest-substanz
166	N1	B7	C45	aus N1-CO-B7-OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF/DMF	25	C	0.69	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)	1738, 1660 (C=O)	farblose Fest-substanz
167	N1	B7	C50	aus N1-CO-B7-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF/DMF	41	C	0.71	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)	1736, 1662 (C=O)	farblose Fest-substanz

Beispiel 2

4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-essigsäure (Lfd. Nr. 2)

129

Zu der Lösung von 85.0 mg (0.102 mMol) 4-(1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl)-1-piperazin-essigsäureethylester in 3.5 ml Methanol gab man bei Zimmertemperatur 0.5 ml 1M wässerige Natronlauge und rührte die Mischung 1 Stunde bei einer Reaktionstemperatur von 40°C. Man entfernte das Lösemittel im Vakuum und neutralisierte dann unter äußerer Kühlung mit Eis durch Zugabe von 0.5 ml 1M Salzsäure. Man ließ 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, bevor man die ausgefallenen Kristalle sammelte. Die Mutterlauge wurde abermals eingedampft, der Rückstand zur Entfernung anorganischer Salze mit wenigen Tropfen Wasser digeriert und nach zweistündigem Stehenlassen filtriert. Die vereinigten Festkörper wurden im Vakuum getrocknet, mit Diethylether verrieben und ergaben 80.0 mg (97% der Theorie) an farblosen Kristallen.

ESI-MS: $(M+Na)^+$ = 826/828/830 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 802/804/806 (Br_2)

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
4	N1	B1	C4	aus N1-CO-B1-C3 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	88	G	0.02	ESI: $(M-H)^-$ = 802/804/806 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 826/828/830 (Br_2)		farblose Kristalle
6	N1	B1	C6	aus N1-CO-B1-C5 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	88	G	0.02	ESI: $(M-H)^-$ = 801/803/805 (Br_2); $(M+H)^+$ = 803/805/807 (Br2); $(M+Na)^+$ = 825/827/829 (Br_2)	3420 (NH, OH), 1734, 1653 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
8	N1	B1	C8	aus N1-CO-B1-C7 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	96	G	0.02	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 811/813/815 (Br_2)	3420 (NH, OH), 1709, 1653 (C=O)	farblose Kristalle
10	N1	B1	C10	aus N1-CO-B1-C9 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	72	G	0.03	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 811/813/815 (Br_2)	3413 (NH, OH), 1707, 1653 (C=O)	farblose Kristalle
13	N2	B2	C6	aus N2-CO-B2-C5 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	78	G	0.04	ESI: $(M-H)^-$ = 814/816/818 (Br_2); $(M+H)^+$ = 816/818/820 (Br2); $(M+HCO_2)^-$ = 859/861/863 (Br_2)	3431 (NH, NH_2); 1653 (C=O)	farblose Kristalle
22	N1	B3	C2	aus N1-CO-B3-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	97			ESI: $(M+H)^+$ = 738/740 (Br)	3425 (NH), 1659, 1632 (C=O)	farblose Kristalle
23	N1	B4	C2	aus N1-CO-B4-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	99			ESI: $(M+Cl)^-$ = 748/750/752/754 (Cl_2); $(M+Na)^+$ = 736/738/740 (Cl_2)	3419 (NH), 1655, 1628 (C=O)	farblose Kristalle
24	N1	B5	C2	aus N1-CO-B5-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	98			ESI: $(M+Cl)^-$ = 822/824/826/828 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 810/812/814 (Br_2)	3419 (NH), 1655, 1635 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
25	N1	B6	C2	aus N1-CO-B6-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	98			ESI: $(M+Cl)^-$ = 772/774/776 (Br); $(M+Na)^+$ = 760/762 (Br)	3427 (NH), 1630 (C=O)	farblose Kristalle
26	N1	B7	C2	aus N1-CO-B7-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	99			ESI: $(M+Cl)^-$ = 836/838/840/842 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 824/826/828 (Br_2)	3419 (NH), 1655, 1635 (C=O)	farblose Kristalle
27	N1	B8	C2	aus N1-CO-B8-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	89			ESI: $(M+Cl)^-$ = 714/716/718 (Cl); $(M+Na)^+$ = 702/704 (Cl)	3419 (NH), 1655, 1635 (C=O)	farblose Kristalle
28	N1	B3	C4	aus N1-CO-B3-C11 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	97			ESI: $(M+Cl)^-$ = 772/774/776 (Br); $(M+Na)^+$ = 760/762 (Br)	3416 (NH), 1655, 1635 (C=O)	farblose Kristalle
35	N1	B2	C15	aus N1-CO-B2-C14 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	78	T	0.46	ESI:$(M+Na)^+$ = 796/798/800 (Br_2)	3339 (NH, NH_2); 1653 (C=O)	farblose Kristalle
36	N1	B1	C15	aus N1-CO-B1-C14 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	78	T	0.42	ESI: $(M-H)^-$ = 773/775/779 (Br_2); $(M+H)^+$ = 775/777/779 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 797/799/801 (Br_2)		farblose Kristalle
39	N1	B2	C17	aus N1-CO-B2-C16 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	76	T	0.48	ESI: $(M-H)^-$ = 772/774/776 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 796/798/800 (Br_2)	3429 (NH, NH_2); 1653 (C=O)	farblose Kristalle

132

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
40	N1	B1	C17	aus N1-CO-B1-C16 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	70	T	0.42	ESI: $(M-H)^-$ = 773/775/777 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 797/799/801 (Br_2)	3420 (NH, OH); 1653 (C=O)	farblose Kristalle
45	N1	B2	C20	aus N1-CO-B2-C18 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	98			ESI: $(M-H)^-$ = 786/788/790 (Br_2)		farblose Kristalle
46	N1	B1	C20	aus N1-CO-B1-C18 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	97			ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose Kristalle
47	N1	B1	C21	aus N1-CO-B1-C19 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	86			ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose Kristalle
48	N1	B2	C21	aus N1-CO-B2-C19 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	2			ESI: $(M-H)^-$ = 786/788/790 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 810/812/814 (Br_2)		farblose Kristalle
51	N1	B1	C23	aus N1-CO-B1-C22 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	12			ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose amorphe Substanz
52	N1	B2	C23	aus N1-CO-B2-C22 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	14			ESI: $(M+H)^+$ = 788/790/792 (Br_2)		farblose amorphe Substanz
53	N1	B10	C6	aus N1-CO-B10-C5 mit aq. 1M LiOH, dann aq. Zitronensäure	36			ESI: $(M+H)^+$ = 647		farblose amorphe Substanz

133

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
54	N1	B10	C2	aus N1-CO-B10-C1 mit aq. 1M LiOH, dann aq. Zitronensäure	21			ESI: $(M+H)^+$ = 648	1711, 1639 (C=O)	farblose Kristalle
68	N1	B1	C33	aus N1-CO-B1-C26 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	77	I	0.51	ESI: $(M-H)^-$ = 781/783/785 (Br_2)	1655 (C=O)	farblose Kristalle
69	N1	B1	C34	aus N1-CO-B1-C27 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	75	I	0.50	ESI: $(M-H)^-$ = 781/783/785 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 805/807/809 (Br_2)	1637 (C=O)	farblose Kristalle
70	N1	B1	C35	aus N1-CO-B1-C28 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	82	I	0.52	ESI: $(M-H)^-$ = 780/782/784 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 804/806/808 (Br_2)		farblose Kristalle
71	N1	B1	C36	aus N1-CO-B1-C29 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	76	I	0.54	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 818/820/822 (Br_2)	1658 (C=O)	farblose Kristalle
72	N1	B1	C37	aus N1-CO-B1-C30 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	75	I	0.53	ESI: $(M-H)^-$ = 808/810/812 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 832/834/836 (Br_2)	1707, 1659 (C=O)	farblose Kristalle
73	N1	B1	C38	aus N1-CO-B1-C31 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	73	I	0.47	ESI: $(M-H)^-$ = 849/851/853 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 873/875/877 (Br_2)		farblose Kristalle

134

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
74	N1	B1	C39	aus N1-CO-B1-C32 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	68	I	0.49	ESI: $(M-H)^-$ = 780/782/784 (Br_2)	1711, 1657 (C=O)	farblose Kristalle
75	N2	B2	C33	aus N2-CO-B2-C26 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	82	I	0.55	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 818/820/822 (Br_2)		farblose Kristalle
76	N2	B2	C34	aus N2-CO-B2-C27 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	76	I	0.54	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 818/820/822 (Br_2)	1709, 1637 (C=O)	farblose Kristalle
77	N2	B2	C35	aus N2-CO-B2-C28 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	76	I	0.54	ESI: $(M-H)^-$ = 793/795/797 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 817/819/821 (Br_2)	1657 (C=O)	farblose Kristalle
78	N2	B2	C37	aus N2-CO-B2-C30 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	86	I	0.56	ESI: $(M-H)^-$ = 821/823/825 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 845/847/849 (Br_2)		farblose Kristalle
79	N2	B2	C38	aus N2-CO-B2-C31 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	77	I	0.56	ESI: $(M-H)^-$ = 862/864/866 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 886/888/890 (Br_2)		farblose Kristalle
80	N2	B2	C39	aus N2-CO-B2-C32 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	71	I	0.57	ESI: $(M-H)^-$ = 793/795/797 (Br_2)	1711 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
82	N2	B11	C2	aus N2-CO-B11-C1 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	83			ESI: $(M+H)^+$ = 696		farblose, amorphe Substanz
85	N1	B1	C42	aus N1-CO-B1-C40 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	97	O	0.12	ESI: $(M-H)^-$ = 788/790/792 (Br_2)		farblose Kristalle
86	N1	B1	C43	aus N1-CO-B1-C41 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	82	O	0.16	ESI: $(M-H)^-$ = 788/790/792 (Br_2)		farblose Kristalle
89	N1	B2	C43	aus N1-CO-B2-C41 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	76	D	0.15	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose Kristalle
90	N1	B2	C42	aus N1-CO-B2-C40 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	86	D	0.16	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose Kristalle
91	N1	B2	C4	aus N1-CO-B2-C11 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	86	M	0.24	ESI: $(M-H)^-$ = 801/803/805 (Br_2); $(M+H)^+$ = 803/805/807 (Br_2)	1653 (C=O)	farblose Kristalle
92	N2	B2	C4	aus N2-CO-B2-C11 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	69	M	0.31	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 839/841/843 (Br_2)		farblose Kristalle

136

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
97	N1	B2	C2	aus N1-CO-B2-C1 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	61	D	0.06	ESI: $(M-H)^-$ = 801803/805 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 825/827/829 (Br_2)	1653 (C=O)	farblose Kristalle
98	N2	B2	C2	aus N2-CO-B2-C1 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	73	D	0.05	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+H)^+$ = 817/819/821 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 839/841/843 (Br_2)		farblose Kristalle
120	N1	B30	C2	aus N1-CO-B30-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	40			ESI: $(M-H)^-$ = 785/787/789 (Br_2); $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose amorphe Substanz
121	N1	B30	C4	aus N1-CO-B30-C11 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	48			ESI: $(M-H)^-$ = 785/787/789 (Br_2); $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose amorphe Subetanz
126	N1	B7	C15	aus N1-CO-B7-C14 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	77	C	0.00	ESI: $(M+H)^+$ = 773/775/777 (Br_2)		farblose Fest-substanz
127	N1	B8	C15	aus N1-CO-B8-C14 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	100	C	0.00	ESI: $(M+H)^+$ = 651/657 (Cl)		farblose Fest-substanz
134	N1	B30	C47	aus N1-CO-B30-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	68	KK	0.25	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose Fest-substanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
135	N1	B30	C48	aus N1-CO-B30-C44 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	29	KK	0.14	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
136	N1	B30	C49	aus N1-CO-B30-C46 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	78	KK	0.10	ESI: $(M-H)^-$ = 785/787/789 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
137	N1	B21	C47	aus N1-CO-B21-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	81	KK	0.24	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
139	N1	B21	C48	aus N1-CO-B21-C44 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	51	KK	0.11	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
143	N1	B31	C48	aus N1-CO-B31-C44 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	74	KK	0.11	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
145	N1	B31	C47	aus N1-CO-B31-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	72	KK	0.23	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
146	N1	B31	C49	aus N1-CO-B31-C46 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	62	KK	0.07	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz
147	N1	B21	C49	aus N1-CO-B21-C46 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	92	KK	0.08	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		farblose Feststoffsubstanz

138

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
150	N1	B32	C47	aus N1-CO-B32-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	17	KK	0.14	ESI: $(M+H)^+$ = 675		farblose Fest-substanz
157	N1	B21	C51	aus N1-CO-B21-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	75	Q	0.35	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		farblose amorphe Substanz
158	N1	B32	C51	aus N1-CO-B32-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	20	KK	0.13	ESI: $(M-H)^-$ = 673; $(M+H)^+$ = 675		farblose amorphe Substanz
159	N1	B31	C51	aus N1-CO-B31-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	91	OO	0.60	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		farblose amorphe Substanz
160	N1	B25	C51	aus N1-CO-B25-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	82	Q	0.25	ESI: $(M+H)^+$ = 777/779/781/783 ($BrCl_2$)		farblose amorphe Substanz
161	N1	B30	C51	aus N1-CO-B30-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	73	Q	0.32	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose amorphe Substanz
163	N1	B25	C47	aus N1-CO-B25-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	90	KK	0.17	ESI: $(M+H)^+$ = 777/779/781/783 ($BrCl_2$)		farblose amorphe Substanz
165	N1	B33	C8	aus N1-CO-B33-C5 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	78	KK	0.16	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		farblose Fest-substanz

139

Beispiel 3

4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester (Lfd. Nr. 81)

Eine Tetrahydrofuran-Lösung (20 ml) von 380.0 mg (0.84 mmol) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-D-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester wurde über einen Zeitraum von 40 Minuten zu einer auf -5 °C gekühlten und gerührten Suspension von 149.358 mg (0.91 mmol) CDT in 10 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 Stunde bei –5 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und mit der Suspension von 206.075 mg (0.84 mmol) 3-(4-Piperidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 10 ml DMF versetzt. Um eine homogene Mischung zu erhalten, wurde das Tetrahydrofuran bei Normaldruck abdestilliert, nochmals 15 ml DMF zugegeben und das Gemisch anschließend 2 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand unter Verwendung einer im Hause entwickelten Gradientenmethode mittels Mischungen aus Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt, entsprechende Fraktionen mit Ether verrieben und der anfallende Feststoff (450.0 mg; 74% der Theorie) abgenutscht und getrocknet.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 724$

Beispiel 4

(*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure (Lfd. Nr. 99)

Diese und die nachfolgenden Synthesen wurden vom Syntheseroboter Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz) durchgeführt.

Ansatz:

AGV 1: 118.862 mg (0.200 mMol) (*R,S*)-2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-

(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutansäure in 3 ml THF;

AGV 2: 51.073 mg (0.200 mMol) 4-(4-Piperidinyl)-1-piperazinessigsäureethylester in 2 ml THF;

AGV 3: 64.220 mg (0.200 mMol) TBTU in 2 ml DMF;

AGV 4: 1.00 ml (1.00 mMol) Triethylamin;

AGV 5: 1.00 ml 4M Natronlauge;

AGV 6: 1.00 ml 4M Salzsäure;

AGV 7: 6 ml THF.

Die AGV 1 bis 4 wurden entsprechend positioniert, dann vom Roboter zusammenpipettiert und 8 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Reaktionsgemische wurden eingedampft, mit je 7 ml Essigsäureethylester versetzt, die entstandenen Lösungen jeweils mit 10 ml 10%-iger wässeriger Kaliumcarbonat-Lösung und mit 6 ml Wasser gewaschen und abermals vom Lösemittel befreit. Die Rückstände wurden jeweils in AGV 7 gelöst und nach Zugabe von AGV 5 sechs Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsgemische wurden jeweils durch Zugabe von AGV 6 neutralisiert, danach eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in je 1.9 ml DMF gelöst und auf eine Mikrotiterplatte gegeben. Die Proben wurden jeweils an einer HPLC-MS-Anlage ((Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems for HPLC and LC/MS) getrennt, die interessierenden Produkte massengesteuert gesammelt. Die Endprodukte wurden gefriergetrocknet.

Ausbeute: 26.0 mg (15% der Theorie).

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 800/802/804 (Br_2)

$(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS
100	N1	B12	C2	Kupplung von N1-CO-B12-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	8	ESI: $(M-H)^-$ = 803/805/807 (Br_2); $(M+H)^+$ = 805/807/809 (Br_2)

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS
101	N5	B13	C2	Kupplung von N5-CO-B13-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	6	ESI: $(M+H)^+$ = 682
102	N1	B14	C2	Kupplung von N1-CO-B14-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	6	ESI: $(M+H)^+$ = 767
103	N1	B15	C2	Kupplung von N1-CO-B15-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	6	ESI: $(M+H)^+$ = 673
104	N1	B16	C2	Kupplung von N1-CO-B16-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	6	ESI: $(M-H)^-$ = 735/737 (Br); $(M+H)^+$ = 737/739 (Br)
105	N1	B17	C2	Kupplung von N1-CO-B17-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	10	ESI: $(M+H)^+$ = 699
106	N1	B18	C2	Kupplung von N1-CO-B18-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M+H)^+$ = 689
107	N1	B19	C2	Kupplung von N1-CO-B19-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M-H)^-$ = 712/714/716 (Cl_2); $(M+H)^+$ = 714/716/718 (Cl_2)
108	N1	B20	C2	Kupplung von N1-CO-B20-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M+H)^+$ = 767
109	N1	B21	C2	Kupplung von N1-CO-B21-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	13	ESI: $(M-H)^-$ = 799/801/803 (Br_2); $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)
110	N1	B22	C2	Kupplung von N1-CO-B22-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M+H)^+$ = 865/867/869/871 (Br_3)
111	N1	B23	C2	Kupplung von N1-CO-B23-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	12	ESI: $(M+H)^+$ = 691

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS
112	N1	B24	C2	Kupplung von N1-CO-B24-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	2	ESI: $(M+H)^+$ = 699/701/703 (Cl_2)
113	N1	B25	C2	Kupplung von N1-CO-B25-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M+H)^+$ = 777/779/781 (Br, Cl_2)
114	N1	B26	C2	Kupplung von N1-CO-B26-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	3	ESI: $(M+H)^+$ = 681
115	N1	B27	C2	Kupplung von N1-CO-B27-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M-H)^-$ = 671; $(M+H)^+$ = 673
116	N1	B28	C2	Kupplung von N1-CO-B28-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M+H)^+$ = 685
117	N6	B21	C2	Kupplung von N6-CO-B21-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	3	ESI: $(M+H)^+$ = 837/839/841 (Br_2)
118	N1	B29	C2	Kupplung von N1-CO-B29-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M+H)^+$ = 699/701/703 (Cl_2)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

143

Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	50.0 mg
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:
Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
Dinatriumedetat	0.0075 mg
Wasser gereinigt ad	15.0 µl

Herstellungsverfahren:
Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
Natriumchlorid	0.18 g
Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

Herstellungsverfahren:
Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1%
Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:
Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:
Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfi); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatrium-hydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen

auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg

147

Povidon K 25 18 mg

Herstellung:
Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässerigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:
Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:
Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

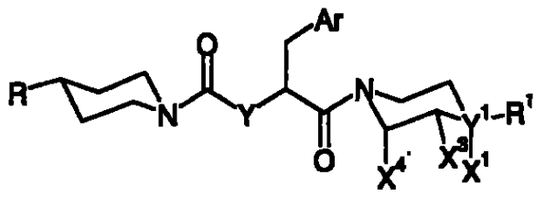
Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfi); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

149

Patentansprüche

1. Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel



, (I)

in der

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxidothiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch je eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl- oder 1,3-Thiazolyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, oder 1,3-Thiazolyl-Gruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyl-

amino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Tetrahydro-1-naphthyl, Tetrahydro-2-naphthyl-, 1*H*-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1*H*-indol-3-yl-, 1-Formyl-1*H*-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1*H*-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1*H*-indazol-3-yl-, Benzo[b]furyl-, 2,3-Dihydrobenzo[b]furyl-, Benzo[b]thienyl, Pyridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, C_{3-5}-Cycloalkylgruppen, Phenylalkylgruppen, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyano-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die Methylen- oder die -NH-Gruppe,

Y^1 das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

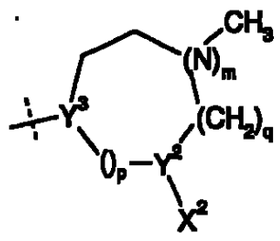
X^1 das freie Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y^1 das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

X^3 und X^4 jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X^1, X^2, X^3 oder X^4 eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält,

und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



, (IIa)

In der

Y^2 das Kohlenstoff- oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3, das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

$$CH_2CO_2R^2 \quad , (III)$$

In der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen C_{1-5}-Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

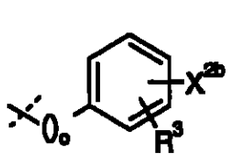
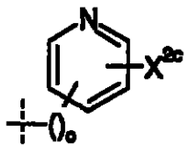
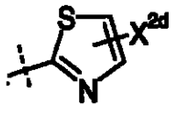
p die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

wobei die Summe von m, p und q die Werte 1, 2 oder 3 annehmen kann,

bedeuten,

oder einen der Reste (IIb), (IIc) oder (IId)


(IIb),

(IIc), oder

, (IId)

worin

X^{2b}, X^{2c} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Acetyl- oder Cyanogruppe darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxidothiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl- oder 1,3-Thiazolylgruppe substituiert sein können,

und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, oder 1,3-Thiazolylgruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Cyano- oder Acetylaminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl oder 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch

Alkylgruppen, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Acetyl- oder Cyanogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die Methylen- oder die NH-Gruppe,

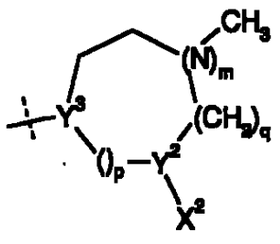
Y^1 das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^1 ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y^1 das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

X^3 und X^4 jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X^1, X^2, X^3 oder X^4 eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält, und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



, (IIa)

in der

Y^2 das Kohlenstoffatom oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3, das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

$CH_2CO_2R^2$, (III)

in der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen C_{1-5}-Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

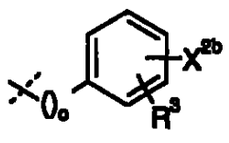
p die Zahlen 0, 1 oder 2 und

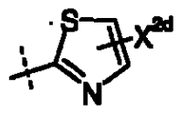
q die Zahlen 0, 1 oder 2,

wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

bedeuten,

oder einen der Reste



(IIb), oder  , (IId)

worin

X^{2b} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können,

bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

3. Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R enthaltenen Phenylgruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die

Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl oder 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die Methylen- oder -NH-Gruppe,

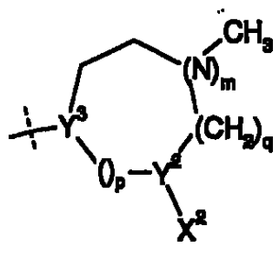
Y^1 das Kohlenstoff- oder Stickstoffatom,

X^1 ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y^1 das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

X^3 und X^4 jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X^1, X^2, X^3 oder X^4 eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält, und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



, (IIa)

In der

Y^2 das Kohlenstoff- oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3, das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

$$CH_2CO_2R^2 \quad , (III)$$

in der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C_{1-4}-Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

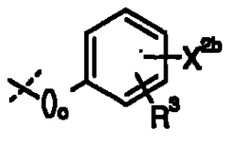
p die Zahlen 0, 1 oder 2 und

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

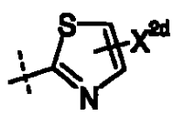
wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

bedeuten,

oder einen der Reste



(IIb), oder



, (IId)

worin

X^{2b} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1 oder 2 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe

darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

4. Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R die 3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3*H*)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2*H*)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 2-Oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl- oder 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl-Gruppe,

Ar die 3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl-, 4-Amino-3,5-dibromphenyl-, 4-Brom-3,5-dimethylphenyl-, 3,5-Dichlor-4-methylphenyl-, 3,4-Dibromphenyl-, 3-Brom-4,5-dimethylphenyl-, 3,5-Dibrom-4-methylphenyl-, 3-Chlor-4-methylphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 1-Naphthyl-, 3,5-Dibrom-4-fluorphenyl-, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl-, 3,4,5-Trimethylphenyl-, 3-(Trifluormethyl)-phenyl-, 3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 2,4-Bis-(trifluormethyl)-phenyl-, 3,4,5-Tribromphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 3,4-Dichlorphenyl-, 4-Brom-3,5-dichlorphenyl-, 2-Naphthyl-, 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-

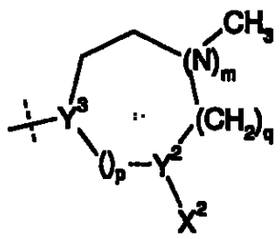
1-naphthyl- oder 2,3-Dichlorphenylgruppe,

Y die Methylen- oder die -NH-Gruppe,

Y^1 das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^1 ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y^1 das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom, die Carbonsäure- oder die Methoxycarbonylgruppe und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



, (IIa)

In der

Y^2 das Kohlenstoffatom oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3, das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

$$CH_2CO_2R^2 \quad , (III)$$

in der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C_{1-4}-Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

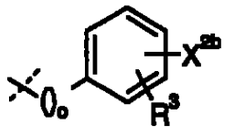
m die Zahlen 0 oder 1,

p und q jeweils die Zahlen 0, 1 oder 2,

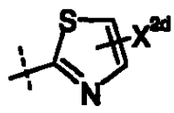
wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

bedeuten,

oder einen der Reste



(IIb), oder



, (IId)

worin

X^{2b} das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

X^{2d} das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1 oder 2 und

R^3 das Wasserstoffatom oder die Trifluormethylgruppe darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können,

162

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

5. Folgende Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(2) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(3) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1- piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

(4) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure

(5) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,

(6) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

(7) *endo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureethylester,

(8) *endo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäure,

(9) *exo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureethylester,

(10) *exo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperi-

dinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäure,

(11) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäureethylester,

(12) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure-methylester,

(13) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

(14) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessig-säureethylester,

(15) 4-{1-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessig-säureethylester,

(16) 4-{1-[3,5-Dichlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-ethylester,

(17) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(18) 4-{1-[3-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessig-säureethylester,

(19) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-ethylester,

164

(20) 4-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-ethylester,

(21) 4-{4-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl] carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäureethylester,

(22) 4-{1-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(23) 4-{1-[3,5-Dichlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(24) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(25) 4-{1-[3-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(26) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(27) 4-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(28) 4-{4-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,

(29) 4-{1-[3,4-Difluor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

(30) 1'-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,

(31) 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(32) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(33) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(34) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(35) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(36) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(37) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(38) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(39) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(40) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(41) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,

(42) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,

(43) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,

(44) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,

(45) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,

(46) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,

(47) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,

(48) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,

(49) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäuremethylester,

(50) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperi-

dinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäuremethylester,

(51) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure,

(52) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure,

(53) 1'-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

(54) 4-[1-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(55) 4-[4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl]-benzoesäureethylester,

(56) 3-[4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl]-benzoesäureethylester,

(57) 4-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-benzoesäuremethylester,

(58) 4-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinylmethyl]-benzoesäureethylester,

(59) 4-[2-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-ethyl]-benzoesäureethylester,

(60) 4-[4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl]-3-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester,

(61) 3-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-benzoesäuremethylester,

(62) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethylester,

(63) 3-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethylester,

(64) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäuremethylester,

(65) 4-{2-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäuremethylester,

(66) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester,

(67) 3-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäuremethylester,

(68) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,

(69) 3-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,

(70) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,

(71) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinylmethyl}-benzoesäure,

(72) 4-{2-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäure,

(73) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäure,

(74) 3-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,

(75) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,

(76) 3-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,

(77) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-terahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,

(78) 4-{2-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzo-diazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäure,

(79) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäure,

(80) 3-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,

(81) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethyl-

ester,

(82) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(83) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäuremethylester,

(84) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäuremethylester,

(85) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäure,

(86) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäure,

(87) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäuremethyl-ester,

(88) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäure-methylester,

(89) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäure,

(90) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäure,

(91) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,

(92) 4-[4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl]-1-piperidinessigsäure,

(93) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

(94) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

(95) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure-ethylester,

(96) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäureethylester,

(97) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(98) 4-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(99) (*R,S*)-4-[1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

(100) (*R,S*)-4-[1-[2-[(3,5-Dibrom-4-fluorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure,

172

(101) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(102) (*R,S*)-4-{1-[2-[[3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(103) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4,5-trimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(104) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3-Brom-4,5-dimethylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(105) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(106) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(107) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(108) (*R,S*)-4-{1-[2-[[2,4-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(109) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-

oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(110) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4,5-tribromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(111) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(112) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(113) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(114) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(2-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(115) (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(116) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(117) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(118) (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-Dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(119) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-ethylester,

(120) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(121) (*R,S*)-4-{4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,

(122) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(123) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(S)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(124) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(125) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(126) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(S)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(127) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(128) 4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(129) 4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(130) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäureethylester,

(131) 4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(132) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäureethylester,

(133) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

(134) 4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(135) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure,

(136) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-

1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,

(137) 4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(138) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

(139) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure,

(140) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäureethylester,

(141) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

(142) 4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(143) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure,

(144) 4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(145) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,

(146) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,

(147) 4-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäureethylester,

(148) 4-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

(149) 4-[1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(150) 4-[1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(151) 1-[1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-4-methyl-2-piperazin-carbonsäureethylester,

(152) 1-[1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(153) 1-[1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-di-

178

methyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(154) 1-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(155) 1-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(156) 1-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(157) 1-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(158) 1-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(159) 1-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(160) 1-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(161) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure-ethylester,

179

(162) 4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(163) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,

(164) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

(165) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(166) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester

und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten oder prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, von cardiovaskulären Erkrankungen, der Morphintoleranz, von Erkrankungen der Haut, entzündlichen Erkrankungen, allergischer Rhinitis, Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter

Gewebedurchblutung einhergehen, der akuten oder präventiven Behandlung von menopausalen Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen oder zur Behandlung von Schmerzzuständen.

181

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1453	**WEITERES VORGEHEN**	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/000087	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 09/01/2004	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 14/01/2003

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & Co.KG

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**
   a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
      [ ] Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
   b. [ ] Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1.

2. [ ] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld II).

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld III).

4. **Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**
   [ ] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [X] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

N-(1-BENZYL-2-OXO-2-(1-PIPERAZINYL)ETHYL)-1-PIPERIDINCARBOXAMID-DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS CGRP-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON KOPFSCHMERZEN

5. **Hinsichtlich der Zusammenfassung**
   [ ] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [X] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. **Hinsichtlich der Zeichnungen**
   a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
      [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
   b. [ ] wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

Feld Nr. IV Wortlaut der Zusammenfassung (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

INTERNATI NALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000087

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/80 C07D243/02 C07D471/04 C07D285/36 C07D249/08
C07D403/12 C07D417/12 C07D405/12 A61K31/505 A61K31/55
A61K31/435 A61K31/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98/11128 A (DR. KARL THOMAE GMBH (DE)) 19. März 1998 (1998-03-19) Seite 173, Absatz 2 - Seite 177 z.B. Beispiel 1 , z.B. Lfd. Nr. 193, 205, 206, 81, 82, 85, 90, 354, 101, 104, 105, 199, 200, 435, 438, 439, 444, 445, 447, 449-452, 455, 457-465, 469-472 und viele weitere Einzelverbindungen. z.B. Beispiel 3, z.B. Lfd. Nr. 110, 112 und viele weitere Einzelverbindungen z.B. Beispiel 4, Lfd. Nr. 87, 96, 97 und viele weitere Einzelverbindungen z.B. Beispiel 8, Lfd. Nr. 123, 124, 322 und viele weitere Einzelverbindungen z.B. Beispiel 19, Lfd. Nr. 647, 648, 652 und viele weitere Einzelverbindungen Beispiele I-XVIII Ansprüche ——— -/--	1-8

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
7. Mai 2004	24/05/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés, J

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 15. Februar 2001 (2001-02-15) das ganze Dokument 5\1268	1-8
X	MALLEE J J ET AL: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 277, Nr. 16, 19. April 2002 (2002-04-19), Seiten 14294-14298, XP002271313 ISSN: 0021-9258 Seite 14295, Abbildung 1, Verbindungen 1 und 2	1-8
P,X	WO 03/104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) das ganze Dokument	1-8
P,X	WO 2004/000289 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 31. Dezember 2003 (2003-12-31) das ganze Dokument 1/1356	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000087 185

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9811128	A	19-03-1998	DE	19636623 A1	12-03-1998
			DE	19720011 A1	19-11-1998
			AU	721035 B2	22-06-2000
			AU	4119697 A	02-04-1998
			BG	103250 A	31-05-2000
			BR	9712023 A	31-08-1999
			CA	2262818 A1	19-03-1998
			CN	1230196 A ,B	29-09-1999
			CZ	9900823 A3	16-06-1999
			EA	4037 B1	25-12-2003
			EE	9900115 A	15-10-1999
			WO	9811128 A1	19-03-1998
			EP	0927192 A1	07-07-1999
			HR	970481 A1	31-08-1998
			ID	21045 A	08-04-1999
			JP	3483893 B2	06-01-2004
			JP	2000505100 T	25-04-2000
			JP	2003300959 A	21-10-2003
			NO	991130 A	05-05-1999
			NZ	334543 A	23-06-2000
			PL	331989 A1	16-08-1999
			SK	29799 A3	13-03-2000
			TR	9900537 T2	21-07-1999
			TW	477792 B	01-03-2002
			TW	498076 B	11-08-2002
			US	6344449 B1	05-02-2002
			US	2001036946 A1	01-11-2001
			ZA	9708083 A	17-12-1999
			HU	9904501 A2	28-04-2000
			KR	2000044040 A	15-07-2000
WO 0110425	A	15-02-2001	DE	19937304 A1	15-03-2001
			AU	6992800 A	05-03-2001
			BG	106391 A	30-09-2002
			BR	0013009 A	30-04-2002
			CA	2378428 A1	15-02-2001
			CN	1370069 T	18-09-2002
			CZ	20020497 A3	12-06-2002
			EE	200200061 A	15-04-2003
			WO	0110425 A2	15-02-2001
			EP	1207884 A2	29-05-2002
			HR	20020117 A2	31-10-2003
			HU	0202397 A2	28-10-2002
			JP	2003506403 T	18-02-2003
			NO	20020605 A	07-02-2002
			SK	1972002 A3	04-06-2002
			TR	200200359 T2	21-05-2002
			US	6521609 B1	18-02-2003
			ZA	200200997 A	21-08-2002
WO 03104236	A	18-12-2003	WO	03104236 A1	18-12-2003
			US	2004063735 A1	01-04-2004
WO 2004000289	A	31-12-2003	DE	10227294 A1	08-01-2004
			WO	2004000289 A2	31-12-2003
			US	2004076587 A1	22-04-2004

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	

0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.150)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1453
I	Bezeichnung der Erfindung	NEUE CARBONSÄUREN UND DEREN ESTER, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
II-5	Anschrift	Binger Strasse 173 55216 INGELHEIM/RHEIN Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	07351-54-4408
II-9	Telefaxnr.	07351-54-4377

III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BAUER, Eckhart
III-1-5	Anschrift	Nickeleshalde 11 88400 BIBERACH Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GERLACH, Kai
III-2-5	Anschrift	Sammlungsgasse 2 89073 ULM Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HURNAUS, Rudolf
III-3-5	Anschrift	Silcherstr. 19 88400 BIBERACH Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MUELLER, Stephan Georg
III-4-5	Anschrift	Mälzerstrasse 13 88447 WARTHAUSEN Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	RUDOLF, Klaus
III-5-5	Anschrift	Oeschweg 11 88447 WARTHAUSEN Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHINDLER, Marcus
III-6-5	Anschrift	Kapellenweg 3 88400 BIBERACH Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	STENKAMP, Dirk
III-7-5	Anschrift	Bonifax-Locher-Weg 8 88400 BIBERACH Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
IV-1-2	Anschrift	Binger Strasse 173 55216 INGELHEIM/RHEIN Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	07351-54-4408
IV-1-4	Telefaxnr.	07351-54-4377

V	BESTIMMUNGEN		
V-1	Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und, insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.		
V-2	Die Bestimmungen in Feld V-2 wurden unwiderruflich ausgeschlossen, um zu vermeiden, daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Zu den Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten siehe "Bestimmungen" in der PCT-EASE-Hilfe.)	DE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	14. Januar 2003 (14.01.2003)	
VI-1-2	Nummer	103 00 973.6	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	-	

190

1-1453

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

IX	Kontrolliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	121	-
IX-3	Ansprüche	32	-
IX-4	Zusammenfassung	1	✓
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	160	
	Beigefügte Unterlagen	**Unterlage(n) in Papierform beigefügt**	**Elektronische Datei(en) beigefügt**
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE Datenträger	-	✓
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Reinfried ROTHERMEL	
X-1-3	Eigenschaft	i.V.	
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-2-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Anja MÜHRING	
X-2-3	Eigenschaft	i.A.	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Rechercheexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	

PATENT COOPERATION TREATY

192

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 27 February 2004 (27.02.2004)	
Applicant's or agent's file reference 1-1453	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2004/000087	International filing date (day/month/year) 09 January 2004 (09.01.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 14 January 2003 (14.01.2003)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al	

1. *By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents,* the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
14 Janu 2003 (14.01.2003)	103 00 973.6	DE	18 Febr 2004 (18.02.2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Authorized officer
Carole GAUD

Telephone No. (41-22) 338 8227

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
30. Aug. 2004
SB | gesehen | erledigt

Date of mailing *(day/month/year)* 19 August 2004 (19.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference 1-1453	IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/EP2004/000087	International filing date *(day/month/year)* 09 January 2004 (09.01.2004)
Priority date *(day/month/year)* 14 January 2003 (14.01.2003)	
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al	

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does apply, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
29 July 2004 (29.07.2004)

   CH

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   FI, LU, SE, TZ, UG, ZM

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **20 MONTHS** from the priority date.

   In practice, time limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Authorized officer
Yolaine Cussac

Facsimile No.+41 22 338 70 80

194 Lil

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Article 31(7) and Rule 61.3)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
30. Aug. 2004
SB | gesehen | erledigt

Date of mailing *(day/month/year)* 19 August 2004 (19.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference 1-1453	**IMPORTANT INFORMATION**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2004/000087	09 January 2004 (09.01.2004)	14 January 2003 (14.01.2003)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

   EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
   National: BG, CA, CN, CZ, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

   AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
   EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
   OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
   National: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BW, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NA, NI, NZ, OM, PG, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. Since the election(s) was (were) made before the expiration of 19 months from the priority date, the applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary report on patentability (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty) (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

   Some Offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, the *PCT Newsletter* and the WIPO Internet site, updated regularly.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Authorized officer
Yolaine Cussac

Facsimile No.+41 22 338 70 80

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/_____

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

**nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.**

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1453

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	(Frühester) Prioritätstag *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 04/00087	09. Januar 2004 (09/01/04)	14. Januar 2003 (14/01/03)

Bezeichnung der Erfindung:
Neue Carbonsäuren und deren Ester, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Boehringer Ingelheim
International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Telefonnr.: 07351-54-4408
Telefaxnr.: 07351-54-4377
Fernschreibnr.:
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

BAUER, Eckhart
Nickeleshalde 11
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

GERLACH, Kai
Mondstrasse 18/1
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 04/00087

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Rudolf HURNAUS
Silcherstr. 19
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Stephan Georg MUELLER
Mälzerstrasse 13
88447 Warthausen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Klaus RUDOLF
Oeschweg 11
88447 Warthausen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Marcus SCHINDLER
Bonifaz-Locher- Weg 6
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Blatt Nr. ...3...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 04/00087

Fortsetzung von Feld Nr. II **ANMELDER**

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Dirk STENKAMP
Bonifaz-Locher-Weg 8
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

198

Blatt Nr. ...4...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 04/00087

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☒ gemeinsamer Vertreter

und ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.

☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.

☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Boehringer Ingelheim
International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Telefonnr.: 07351-54-4408

Telefaxnr.: 07351-54-4377

Fernschreibnr.:

Registriernummer des Anwalts beim Amt:

☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung

der Beschreibung
☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche
☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit einer Erklärung)
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen
☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf der nach Regel 69.1 Absatz d maßgeblichen Frist aufgeschoben wird.

4. ☐ Der Anmelder wünscht ausdrücklich, daß die internationale vorläufige Prüfung bereits vor Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a maßgeblichen Frist beginnt.

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: deutsch ;

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt die Auswahl aller Vertragstaaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind.

199

Blatt Nr. ..5...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 04/00087

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:			Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
			erhalten	nicht erhalten
1. Übersetzung der internationalen Anmeldung	:	Blätter	☐	☐
2. Änderungen nach Artikel 34	:	Blätter	☐	☐
3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
5. Begleitschreiben	:	1 Blätter	☐	☐
6. Sonstige *(einzeln aufführen)*	:	Blätter	☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
6. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form
7. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit einem Sequenzprotokoll
8. ☐ sonstige *(einzeln aufführen)*:

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Boehringer Ingelheim International GmbH

I.V. 

Dr. Reinfried ROTHERMEL

I.A. 

Dr. Anja NUEHRING

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:

3. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkte 4 und 5, unten, finden keine Anwendung.
   ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet.
4. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5 INNERHALB von 19 Monaten ab Prioritätsdatum.
5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.
6. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt NACH Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist; Punkte 7 und 8, unten, finden keine Anwendung.
7. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5 INNERHALB der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist.
8. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Postfach 200
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
10. Jan. 2005
SR | Bearbeiten | erledigt
NM

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	07.01.2005

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WICHTIGE MITTEILUNG
1-1453	

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP2004/000087	09.01.2004	14.01.2003

Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.

2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.

3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. **ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Siefert, A Tel. +49 89 2399-2469

Formblatt PCT/IPEA/416 (Januar 2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1453	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/IPEA/416
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/000087	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 09.01.2004	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 14.01.2003

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
C07D239/80, C07D243/02, C07D471/04, C07D285/36, C07D249/08, C07D403/12, C07D417/12, C07D405/12, A61K31/505, A61K31/55, A61K31/435, A61K31/54

Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen
   a. ☐ *(an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt)* insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um
      ☐ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).
      ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.
   b. ☐ *(nur an das Internationale Büro gesandt)* insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben) , der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).

4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

☒	Feld Nr. I	Grundlage des Bescheids
☐	Feld Nr. II	Priorität
☐	Feld Nr. III	Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
☐	Feld Nr. IV	Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
☒	Feld Nr. V	Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
☒	Feld Nr. VI	Bestimmte angeführte Unterlagen
☐	Feld Nr. VII	Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
☐	Feld Nr. VIII	Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
09.07.2004	07.01.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	*Bevollmächtigter Bediensteter* Cortés, J Tel. +49 89 2399-8206

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 2004)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000087

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
   - ☐ Internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
   - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
   - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt)*:

   Beschreibung, Seiten

   1-121 — in der ursprünglich eingereichten Fassung

   Ansprüche, Nr.

   1-8 — in der ursprünglich eingereichten Fassung

   Ansprüche, Seiten

   122-153 — in der ursprünglich eingereichten Fassung

   ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
   - ☐ Beschreibung: Seite
   - ☐ Ansprüche: Nr.
   - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
   - ☐ Sequenzprotokoll *(genaue Angaben)*:
   - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen *(genaue Angaben)*:

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigefügten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
   - ☐ Beschreibung: Seite
   - ☐ Ansprüche: Nr.
   - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
   - ☐ Sequenzprotokoll *(genaue Angaben)*:
   - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen *(genaue Angaben)*:

* *Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.*

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000087

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche	5
	Nein:	Ansprüche	1-4,6-8
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche	
	Nein:	Ansprüche	1-8
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-8
	Nein:	Ansprüche:	

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98/11128 A (DR. KARL THOMAE GMBH (DE)) 19. März 1998 (1998-03-19)

D2: WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 15. Februar 2001 (2001-02-15)

D3: MALLEE J J ET AL: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 277, Nr. 16, 19. April 2002 (2002-04-19), Seiten 14294-14298, XP002271313 ISSN: 0021-9258

Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

D1-D3 offenbaren viele Einzelverbindungen, die unter den vorliegenden Anspruchsumfang fallen (siehe Recherchenbericht). Die Ansprüche 1-4 und 6-8 sind daher nicht neu.

Es sei angemerkt, daß das Unterscheidungsmerkmal der vorliegenden Einzelverbindungen des Anspruchs 5 von den strukturell nächsten Verbindungen in D1 die Ausschlussformulierung für Y3/Y1 zusammen mit der Substitution der Gruppe R1=(IIa) mit X2=CH2COOR ist. Die Ansprüche 1-4 enthalten dieses Unterscheidungsmerkmal jedoch nicht, da X2, X2b-c und R3 auch Wasserstoff sein können. Daher fallen die im Recherchenbericht aufgelisteten Einzelverbindungen unter die vorliegenden Ansprüche 1-4.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

D1-D3 offenbaren CGPR-Antagonisten, die unter den vorliegenden Anspruchsumfang fallen. D1 stellt den nächsten Stand der Technik dar.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung von neuen CGPR-Antagonisten.

Da die beanspruchte Verbindungsgruppe sowie ihre pharmakologische Wirkung und medizinische Anwendungen aus D1 bekannt sind, beruht die vorliegende Erfindung nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Klarheit (Artikel 6 PCT)

Der Ausdruck "... niederen aliphatischen Alkohol..." z.B. in den Definitionen der Substituenten Y2 und X2b-d ist unklar im Sinne des Artikels 6 PCT.

Zu Punkt VI
Bestimmte angeführte Unterlagen

P-Dokumente:

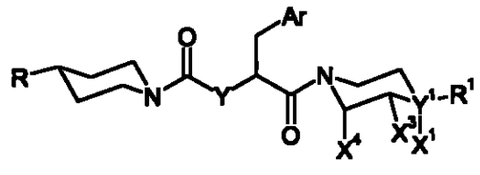
D4: WO 03/104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 18. Dezember 2003 (2003-12-18)

D5: WO 2004/000289 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 31. Dezember 2003 (2003-12-31)

Die Priorität der vorliegenden Anmeldung wurde nicht überprüft. Die o.g. P-Dokumente könnten jedoch zu einem späteren Zeitpunkt relevant für die Feststellung der Neuheit sowie der erfinderischen Tätigkeit werden.

Nuevos ácidos carboxílicos y sus ésteres, medicamentos que contienen estos compuestos y procedimientos para su preparación

Son objeto de la presente invención nuevos ácidos carboxílicos y sus ésteres de Fórmula general



(I),

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales, especialmente sus sales de compatibilidad fisiológica con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimientos para su preparación.

En la Fórmula general I anterior, los significados son:

R un heterocicio diaza, triaza o S,S-dióxido-tiadiaza no saturado simple de 5 a 7 miembros,

donde los heterocicios anteriormente mencionados están unidos a través de un átomo de nitrógeno y

se caracterizan por un grupo carbonilo o sulfonilo flanqueado en cada caso por dos átomos de nitrógeno,

pueden estar sustituidos en uno o dos átomos de carbono en cada caso con un grupo alquilo, fenilo, piridinilo, tienilo o 1,3-tiazolilo, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

y donde el doble enlace de uno de los heterocicios no saturados citados anteriormente puede estar condensado con un anillo fenilo, piridina o quinolina,

donde los grupos alquilo, fenilo, piridinilo, tienilo o 1,3-tiazolilo contenidos en R, así como los heterocicios condensados con un anillo fenilo, piridina o quinolina pueden estar adicionalmente mono-, di- o trisustituidos en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, nitro, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, fenilo, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, carboxi, dialquilamino, hidroxi, amino, acetilamino, propionilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Ar significa un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tetrahidro-1-naftilo, tetrahidro-2-naftilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indol-3-ilo, 1-formil-1*H*-indol-3-ilo, 4-imidazolilo, 1-metil-4-imidazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tiazolilo, 1*H*-indazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indazol-3-ilo, benzo[b]furilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, piridinilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

donde los radicales aromáticos y heteroaromáticos previamente mencionados pueden estar adicionalmente mono-, di- o trisustituidos en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, grupos cicloalquilo C_{3-8}, grupos fenilalquilo, alquenilo, alcoxi, fenilo, fenilalcoxi, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, carboxi, dialquilamino, nitro, hidroxi, amino, alquilamino, acetilamino, propionilamino, metilsulfoniloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilitio, trifluorometil-sulfinilo o trifluorometilsulfonilo y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Y significa un grupo metileno o el grupo NH,

Y^1 un átomo de carbono o de nitrógeno,

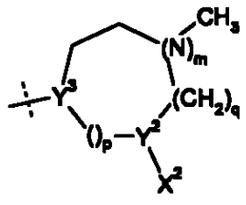
X^1 un par de electrones libres, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, o, cuando Y^1 es un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

X^3 y X^4 en cada caso son un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

con la condición de que al menos uno, pero también como máximo uno, de los radicales X^1, X^2, X^3 o X^4 contenga una función ácido carboxílico opcionalmente esterificada,

y

R^1 significa un radical de Fórmula general



(IIa),

en la cual

Y^2 es un átomo de carbono o cuando m adopta el valor 0, también un átomo de nitrógeno,

Y^3, que siempre es diferente de Y^1, es un átomo de carbono o de oxígeno,

X^2 es un grupo de Fórmula general

$CH_2CO_2R^2$, (III)

en la cual

R^2 representa un átomo de hidrógeno o unradical alquilo C_{1-6},

o, cuando Y^2 es un átomo de carbono, también un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

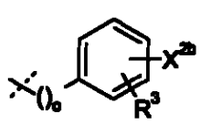
m significa los números 0 o 1,

p significa los números 0, 1, 2 o 3 y

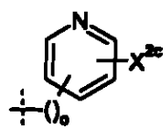
q significa los números 0, 1 o 2,

donde la suma de m, p y q puede adoptar los valores 1, 2 o 3,

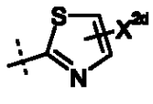
o uno de los radicales (IIb), (IIc) o (IId)



(IIb),



(IIc) o



(IId),

donde

X^{2b}, X^{2c} y X^{2d} representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

o significa los números 0, 1, 2 o 3 y

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo, alcoxi, nitro, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, acetilo o ciano,

donde los grupos alquilo previamente mencionados o los grupos alquilo contenidos en los radicales previamente indicados, en tanto no se haya indicado lo contrario, contienen 1 a 5 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada.

La presente invención se refiere a racematos, cuando los compuestos de Fórmula general I sólo poseen un elemento de quiralidad. Pero la solicitud también abarca los distintos pares de antípodas diaesteroméricas o sus mezclas, que se producen cuando existe más de un elemento de quiralidad en los compuestos de Fórmula general I, así como los distintos enantiómeros ópticamente activos, de los que se componen los racematos mencionados.

Los compuestos de Fórmula general I presentan valiosas propiedades

farmacológicas, que se deben a sus selectivas propiedades antagonísticas de CGRP. Otro objeto de la invención son medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y su preparación.

Son compuestos preferidos de la Fórmula general anterior I aquellos en los cuales:

R representa un heterociclo diaza, triaza o S,S-dióxido-tiadiaza no saturado simple de 5 a 7 miembros,

donde los heterociclos anteriormente mencionados están unidos a través de un átomo de nitrógeno y

se caracterizan porque presentan un grupo carbonilo o sulfonilo flanqueado en cada caso por dos átomos de nitrógeno,

pueden estar sustituidos en un átomo de carbono con un grupo fenilo, piridinilo, tienilo o 1,3-tiazolilo,

y donde el doble enlace de uno de los heterociclos no saturados mencionados previamente puede estar condensado con un anillo fenilo, piridina o quinolino,

donde los grupos fenilo, piridinilo, tienilo o 1,3-tiazolilo contenidos en R así como los heterociclos condensados con fenilo, pirido y quinolino pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, trifluorometilo, amino, ciano o acetilamino, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Ar es un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo o 2,3-dihidrobenzo[b]fur-5-ilo,

donde los radicales aromáticos y heteroaromáticos previamente mencionados pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, trifluorometilo, nitro, hidroxi, amino, aminocarbonilo, acetilo o ciano y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Y representa el grupo metileno o el grupo NH,

Y^1 es un átomo de carbono o de nitrógeno,

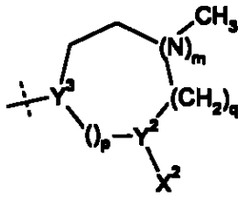
X^1 es un par de electrones libres, cuando Y^1 significa el átomo de nitrógeno, o, cuando Y^1 es un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

X^3 y X^4 en cada caso es un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

con la condición de que al menos uno, pero también como máximo uno, de los

radicales X^1, X^2, X^3 o X^4 contenga una función ácido carboxílico opcionalmente esterificada, y

R^1 significa un radical de Fórmula general



(IIa),

en la cual

Y^2 significa un átomo de carbono o, cuando m adopta el valor 0, también un átomo de nitrógeno,

Y^3, que siempre es diferente de Y^1, es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^2 es un grupo de Fórmula general

$$CH_2CO_2R^2 \qquad (III),$$

en la cual

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-8},

o, cuando Y^2 es un átomo de carbono, también un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

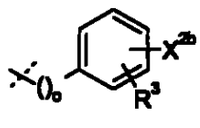
m significa los números 0 o 1,

p significa los números 0, 1 o 2 y

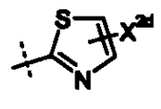
q significa los números 0, 1 o 2,

donde la suma de m, p y q puede adoptar los valores 1 o 2,

o uno de los radicales



(IIb) o



(IId),

donde

X^{2b} y X^{2d} significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

o significa los números 0, 1, 2 o 3 y

R^3 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, metoxi, nitro, trifluorometilo o ciano,

donde los grupos alquilo previamente mencionados o los grupos alquilo contenidos en los radicales previamente indicados, en tanto no se haya indicado lo

contrario, contienen 1 a 4 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros y sus sales.

Los compuestos especialmente preferidos de la Fórmula general anterior I son aquellos en los cuales:

R representa un heterocicio diaza, triaza o S,S-dióxido-tiadiaza saturado simple de 5 a 7 miembros,

donde los heterocicios anteriormente mencionados están unidos a través de un átomo de nitrógeno y

se caracterizan porque presentan un grupo carbonilo o sulfonilo flanqueado en cada caso por dos átomos de nitrógeno,

pueden estar sustituidos en un átomo de carbono con un grupo fenilo,

y donde el doble enlace de uno de los heterocicios no saturados mencionados previamente puede estar condensado con un anillo fenilo, piridina o quinolino,

donde los grupos fenilo contenidos en R así como los heterocicios condensados con fenilo, pirido y quinolino pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, metoxi, trifluorometilo, o ciano, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Ar representa un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo o 2,3-dihidrobenzo[b]fur-5-ilo,

donde los radicales aromáticos y heteroaromáticos previamente mencionados pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, metoxi, trifluorometilo, hidroxi o amino y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Y significa un grupo metilo o grupo NH,

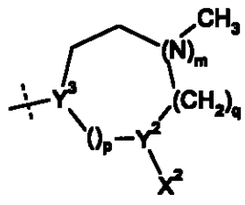
Y^1 es un átomo de carbono o de oxígeno,

X^1 es un par de electrones libres, cuando Y^1 significa el átomo de nitrógeno, o, cuando Y^1 es un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con metanol o etanol,

X^3 y X^4 en cada caso es un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con metanol o etanol,

con la condición de que al menos uno, pero también como máximo uno, de los radicales X^1, X^2, X^3 o X^4 contenga una función ácido carboxílico opcionalmente esterificada, y

R^1 significa un radical de Fórmula general



(IIa),

en la cual

Y^2 es un átomo de carbono o cuando m adopta el valor 0, también un átomo de nitrógeno,

Y^3, que siempre es diferente de Y^1, es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^2 es un grupo de Fórmula general

$$CH_2CO_2R^2 \qquad (III),$$

en la cual

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-5} de cadena lineal o ramificada,

o, cuando Y^2 es un átomo de carbono, también un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado en su caso con metanol o etanol,

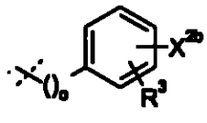
m significa los números 0 o 1,

p significa los números 0, 1 o 2 y

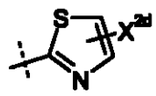
q significa los números 0, 1 o 2,

donde la suma de m, p y q puede adoptar los valores 1 o 2,

o uno de los radicales



(IIb) o



(IId),

donde

X^{2b} y X^{2d} es en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con metanol o etanol,

o significa los números 0, 1 o 2 y

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, metoxi o trifluorometilo,

donde los grupos alquilo previamente mencionados o los grupos alquilo contenidos en los radicales previamente indicados, en tanto no se haya indicado lo contrario, contienen 1 a 4 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros y sus sales.

Los compuestos especialmente preferidos de la Fórmula general anterior (I) son aquellos en los cuales:

R significa un grupo 3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-ilo, 2,4-dihidro-5-fenil-3(3*H*)-oxo-1,2,4-triazol-2-ilo, 1,3-dihidro-2(2*H*)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-ilo, 2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-ilo, 3,4-dihidro-2(1*H*)-oxopirido[3,4-d]-pirimidin-3-ilo o 3,4-dihidro-2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazin-3-ilo,

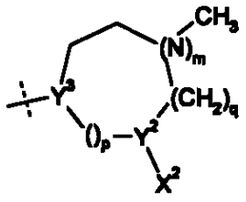
Ar significa un grupo 3,5-dibromo-4-hidroxifenilo, 4-amino-3,5-dibromofenilo, 4-bromo-3,5-dimetilfenilo, 3,5-dicloro-4-metilfenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-bromo-4,5-dimetilfenilo, 3,5-dibromo-4-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 1-naftilo, 3,5-dibromo-4-fluorofenilo, 3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo, 3,4,5-trimetilfenilo, 3-(trifluorometil)-fenilo, 3,5-dimetil-4-metoxifenilo, 4-amino-3,5-diclorofenilo, 2,4-bis-(trifluorometil)-fenilo, 3,4,5-tribromofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 2-naftilo, 2,3-dihidrobenzo[b]fur-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo o 2,3-diclorofenilo,

Y significa un grupo metileno o un grupo NH,

Y^1 es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^1 es un par de electrones libres, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, o, cuando Y^1 es un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno, un grupo ácido carboxílico o un grupo metoxicarbonilo y

R^1 significa un radical de Fórmula general



(IIa),

en la cual

Y^2 significa un átomo de carbono o, cuando m adopta el valor 0, también un átomo de nitrógeno,

Y^3, que siempre es diferente de Y^1, es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^2 es un grupo de Fórmula general

$$CH_2CO_2R^2 \qquad (III),$$

en la cual

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,

o, cuando Y^2 es un átomo de carbono, también es un átomo de hidrógeno o un

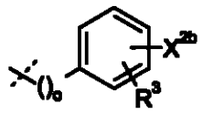
grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con metanol o etanol,

m significa los números 0 o 1,

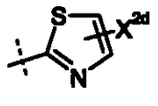
p y q en cada caso significa los números 0, 1 o 2,

donde la suma de m, p y q puede adoptar los valores 1 o 2,

o uno de los radicales



(IIb) o



(IId),

donde

X^{2b} es un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con metanol o etanol,

X^{2d} es un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico opcionalmente esterificado con metanol,

o significa los números 0, 1 o 2 y

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo,

donde los grupos alquilo previamente mencionados o los grupos alquilo contenidos en los radicales previamente indicados, en tanto no se haya indicado lo contrario, contienen 1 a 4 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros y sus sales.

Como compuestos de especial preferencia se indican, por ejemplo, los siguientes:

(1) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(2) ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(3) 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético

(4) ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(5) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(6) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(7) éster etílico del ácido *endo*-4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-ciclohexancarboxílico ,

(8) ácido *endo*-4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-

piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-ciclohexancarboxílico,

(9) éster etílico del ácido *exo*-4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-ciclohexan-carboxílico,

(10) ácido *exo*-4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-ciclohexancarboxílico,

(11) éster etílico del ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(12) éster metílico del ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(13) ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(14) éster etílico del ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(15) éster etílico del ácido 4-{1-[4-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(16) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dicloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(17) éster etílico del ácido 4-{1-[3,4-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(18) éster etílico del ácido 4-{1-[3-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(19) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(20) éster etílico del ácido 4-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(21) éster etílico del ácido 4-{4-[4-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil] carbonil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(22) ácido 4-{1-[4-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(23) ácido 4-{1-[3,5-dicloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(24) ácido 4-{1-[3,4-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(25) ácido 4-{1-[3-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-4,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(26) ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(27) ácido 4-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(28) ácido 4-[4-[4-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-1-piperazinil]-1-piperidinacético,

(29) 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-{1-[3,4-difluor-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(30) éster metílico del ácido 1'-[*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(31) éster etílico del ácido 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(32) éster etílico del ácido (*R*,*S*)-4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazin-acético,

(33) éster metílico del ácido 1-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(34) éster metílico del ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico ,

(35) ácido 1-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(36) ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico ,

(37) éster metílico del ácido 1-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(38) éster metílico del ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(39) ácido 1-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(40) ácido 1-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(41) éster metílico del ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-(*R*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(42) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-(*R*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(43) éster metílico del ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-(*S*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(44) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-(*S*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(45) ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-(*R*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(46) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-(*R*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(47) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-(*S*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(48) ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-(*S*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(49) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico,

(50) éster metílico del ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico,

(51) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico,

(52) ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico,

(53) ácido 1'-[*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(54) ácido 4-[1-[*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-1-piperazinacético,

(55) éster etílico del ácido 4-[4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil]-benzoico,

(56) éster etílico del ácido 3-[4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil]-benzoico,

(57) éster metílico del ácido 4-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-

oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-benzoico,

(58) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinilmetil}-benzoico,

(59) éster etílico del ácido 4-{2-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-etil}-benzoico,

(60) éster metílico del ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-3-(trifluorometil)-benzoico,

(61) éster metílico del ácido 3-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-benzoico,

(62) éster etílico del ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-benzoico,

(63) éster etílico del ácido 3-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-benzoico,

(64) éster metílico del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-benzoico,

(65) éster metílico del ácido 4-{2-[1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil]-etil}-benzoico,

(66) éster metílico del ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-3-(trifluorometil)-benzoico,

(67) éster metílico del ácido 3-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-benzoico,

(68) ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-benzoico,

(69) ácido 3-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-benzoico,

(70) ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-benzoico,

(71) ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinilmetil}-benzoico,

(72) ácido 4-{2-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-etil}-benzoico,

(73) ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-3-(trifluorometil)-benzoico,

(74) ácido 3-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-benzoico,

(75) ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-benzoico,

(76). ácido 3-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-benzoico,

(77) ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-benzoico,

(78) ácido 4-{2-[1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil]-etil}-benzoico,

(79) ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-3-(trifluorometil)-benzoico,

(80) ácido 3-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-benzoico,

(81) éster etílico del ácido 4-{1-[3-(1-naftil)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-alanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(82) ácido 4-{1-[3-(1-naftil)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-alanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(83) éster metílico del ácido 2-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-5-tiazolcarboxílico,

(84) éster metílico del ácido 2-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-4-tiazolcarboxílico,

(85) ácido 2-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-5-tiazolcarboxílico,

(86) ácido 2-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-4-tiazolcarboxílico,

(87) éster metílico del ácido 2-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-pipe ridinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-4-tiazolcarboxílico,

(88) éster metílico del ácido 2-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-5-tiazolcarboxílico ,

(89) ácido 2-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-4-tiazolcarboxílico,

(90) ácido 2-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-5-tiazolcarboxílico,

(91) ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(92) ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(93) 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(94) 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(95) éster etílico del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(96) éster etílico del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(97) ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(98) ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(99) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(100) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-fluorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(101) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxopirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(1-naftil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(102) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[[3,5-Bis-(trifluorometil)-fenil]metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(103) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,4,5-trimetilfenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(104) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3-bromo-4,5-dimetilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(105) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(106) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(107) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-amino-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(108) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[[2,4-Bis-(trifluorometil)-fenil]metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(109) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(110) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,4,5-tribromofenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(111) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(112) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(113) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(114) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(2-naftil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(115) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-dihidrobenzo[b]fur-5-il)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(116) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(117) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(118) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(119) éster etílico del ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(120) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(121) ácido (*R,S*)-4-{4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-

oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(122) éster metílico del ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(123) éster metílico del ácido 1-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(S)-pirrolidin-2-carboxílico,

(124) éster metílico del ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(125) éster metílico del ácido 1-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(126) ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(S)-pirrolidin-2-carboxílico,

(127) ácido 1-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(128) éster etílico del ácido 4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(129) éster etílico del ácido 4-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(130) éster etílico del ácido 4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(131) éster etílico del ácido 4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(132) éster etílico del ácido 4-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(133) éster etílico del ácido 4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(134) ácido 4-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxo-quinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(135) ácido 4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(136) ácido 4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(137) ácido 4-[1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(138) éster etílico del ácido 4-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(139) ácido 4-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(140) éster etílico del ácido 4-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(141) éster etílico del ácido 4-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(142) éster etílico del ácido 4-[1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(143) ácido 4-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(144) ácido 4-[1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(145) ácido 4-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(146) ácido 4-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(147) éster etílico del ácido 4-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(148) éster etílico del ácido 4-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(149) ácido 4-[1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-

dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(150) éster etílico del ácido 4-{1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(151) éster etílico del ácido 1-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(152) éster etílico del ácido 1-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(153) éster etílico del ácido 1-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(154) éster etílico del ácido 1-{1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(155) éster etílico del ácido 1-{1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(156) ácido 1-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(157) ácido 1-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(158) ácido 1-{1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(159) ácido 1-{1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(160) ácido 1-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(161) éster etílico del ácido 4-{1-[3,4-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(162) ácido 4-{1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(163) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-

oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(164) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil] carbonil]-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

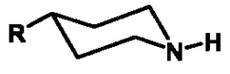
(165) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil]-1-metil-2-piperazincarboxílico ,

(166) éster etílico del ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico.

Los compuestos de Fórmula general I se preparan según métodos en principio conocidos. Los siguientes procedimientos fueron especialmente exitosos para la preparación de los compuestos de la invención de Fórmula general I:

Para la preparación de compuestos de Fórmula general (I), en los cuales Y significa un grupo NH y ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente:

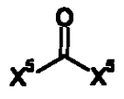
Transformación de piperidinas de Fórmula general



(IV)

en la cual

R se define como anteriormente, con derivados de ácido carboxílico de Fórmula general

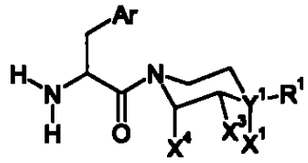


(V)

en la cual

X^5 significa un grupo nucleófugo, de preferencia el grupo 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, triclorometoxi- o el grupo 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi,

y con aminas primarias de Fórmula general



(VI),

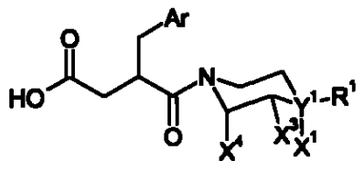
en la cual

ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente.

Las reacciones, que en principio constan de dos pasos, por lo general se realizan como procedimientos en un mismo recipiente, y ello, de preferencia, de modo tal que en el primer paso se hace reaccionar uno de los dos componentes (IV) o (VI) con cantidades equimolares del derivado de ácido carboxílico de Fórmula general (V) en un solvente adecuado a temperatura más baja, luego se agrega al menos una cantidad equimolar del otro componente (IV) o (VI) y se finaliza la transformación a una temperatura más elevada. Las reacciones con carbonato de bis-(triclorometilo) de preferencia se realizan en presencia de al menos 2 equivalentes (referido al carbonato de bis-(triclorometilo)) de una base terciaria, por ejemplo trietilamina, *N*-etil-diisopropilamina, piridina, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano o 1,8-diazabiciclo-[5,4,0]undec-7-eno. Como solventes, que deberían ser anhidros, se incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o acetonitrilo; al utilizar carbonato de bis-(triclorometilo) como componente carbonílico se prefieren hidrocarburos clorados anhidros, por ejemplo diclorometano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno. Las temperaturas de reacción para el primer paso de reacción se ubican entre -30 y +25°C, de preferencia entre -5 y +10°C, para el segundo paso de reacción entre +15°C y la temperatura de ebullición del solvente utilizado, de preferencia entre +20°C y +70°C (véase también: H. A. Staab y W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53 - 93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer y R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937 - 1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara y H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983)).

b) Para la preparación de compuestos de Fórmula general (I) en los cuales Y significa un grupo CH_2 y ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente:

Acoplamiento de un ácido carboxílico de Fórmula general

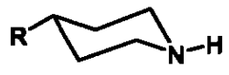


(VII),

en la cual

ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente,

con una piperidina de Fórmula general



(IV),

en la cual

R presenta los significados previamente mencionados.

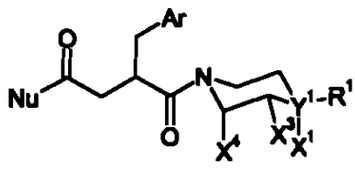
El acoplamiento de preferencia se realiza aplicando procedimientos conocidos de la química de los péptidos (véase p.ej. Houben-Weilo, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2), donde por ejemplo se utiliza una carbodiimida, como p.ej. diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o etil-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, hexafluorofosfato (HBTU) o tetrafluoroborato (TBTU) de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de 1*H*-benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP). Mediante el agregado de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o de 3-hidroxi 4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOObt) puede aumentarse la velocidad de reacción. Los acoplamientos por lo general se realizan con partes equimolares de los componentes de acoplamiento, así como del reactivo de acoplamiento, en solventes tales como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), *N*-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de los mismos y a temperaturas entre -30 y +30°C, de preferencia -20 y +25°C. En tanto sea necesario, se prefiere como base auxiliar la *N*-etil-diisopropilamina (DIEA) (base de Hünig).

Como procedimiento adicional de acoplamiento para la síntesis de compuestos de la Fórmula general (I) se utiliza el denominado "procedimiento anhídrido" (véase también: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27). De preferencia, se utiliza el "procedimiento anhídrido mixto" en la variante según Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), en la cual utilizando el isobutiléster del ácido clorocarbónico en presencia de bases tales como 4-metilmorfolina

o 4-etilmorfolina, se obtiene el anhídrido mixto del ácido carboxílico a ser acoplado de Fórmula general (VII) y del monoisobutiléster del ácido carboxílico. La preparación de este anhídrido mixto y el acoplamiento con aminas se efectúa en un procedimiento de recipiente único, utilizando los solventes previamente indicados y a temperaturas entre -20 y +25°C, de preferencia 0 y +25°C.

c) Para la preparación de compuestos de Fórmula general (I) en los cuales Y significa un grupo CH_2 y ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente:

Acoplamiento de un compuesto de Fórmula general

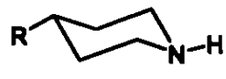


(VIII),

en la cual

ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente, y Nu significa un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno, como el átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-10}, un grupo 1*H*-imidazol-1-ilo sustituido opcionalmente con átomos de cloro o bromo, un grupo fenilsulfoniloxi o naftilsulfoniloxi mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, un grupo 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo, 1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la estructura carbonada con 1 o 2 grupos metilo, un grupo vinilo, propargilo, *p*-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, piranilo o piridinilo, un grupo dimetilaminiloxi, 2(1*H*)-oxopiridin-1-il-oxi, 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi, ftalimidiloxi, 1*H*-benzo-triazol-1-iloxi- o un grupo azida,

con una piperidina de Fórmula general



(IV),

en la cual

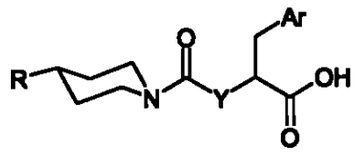
R se define como se indicó al principio.

La transformación se realiza en condiciones de Schotten-Baumann o Einhorn, es decir los componentes son llevados a reacción en presencia de al menos un equivalente de una base auxiliar a temperaturas entre -50°C y +120°C, de preferencia -10°C y

+30°C, y opcionalmente en presencia de solventes. Como bases auxiliares, se incluyen de preferencia hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, carbonatos alcalinos, p.ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, acetatos alcalinos, p. ej. acetato de sodio o acetato de potasio, así como aminas terciarias, por ejemplo piridina, 2,4,6-trimetilpiridina, quinolina, trietilamina, *N*-etil-diisopropilamina, *N*-etil-diciclohexilamina, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano, o 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, como solventes por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona o mezclas de los mismos; se utilizan como bases auxiliares, hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos o acetatos alcalinos, pudiendo también agregarse agua como cosolvente a la mezcla de reacción.

d) Para la preparación de compuestos de Fórmula general (I) en los cuales ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente:

Acoplamiento de un ácido carboxílico de Fórmula general



(IX),

en la cual

Ar, R e Y son como se definió previamente,

con una amina cíclica secundaria de Fórmula general



(X),

en la cual

ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente.

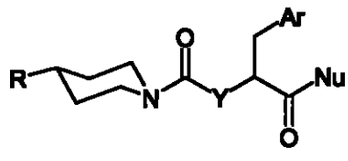
El acoplamiento de preferencia se realiza aplicando procedimientos conocidos de la química de los péptidos (véase p.ej. Houben-Weilo, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2), donde por ejemplo se utilizan carbodimidas, como p.ej. diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o etil-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, hexafluorofosfato (HBTU) o tetrafluoroborato (TBTU) de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de

1*H*-benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP). Mediante el agregado de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o de 3-hidroxi 4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOOBt) puede aumentarse la velocidad de reacción. Los acoplamientos por lo general se realizan con partes equimolares de los componentes de acoplamiento, así como del reactivo de acoplamiento en solventes tales como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), *N*-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de los mismos y a temperaturas entre -30 y +30°C, de preferencia -20 y +25°C. En tanto sea necesario, se prefiere como base auxiliar la *N*-etil-diisopropilamina (DIEA) (base de Hünig).

Como procedimiento adicional de acoplamiento para la síntesis de compuestos de la Fórmula general (I) se utiliza el así llamado "procedimiento anhídrido" (véase también: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27). De preferencia, se utiliza el "procedimiento anhídrido mixto" en la variante según Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), en la cual utilizando el isobutiléster del ácido clorocarbónico en presencia de bases, como 4-metilmorfolina o 4-etilmorfolina, se obtiene el anhídrido mixto del ácido carboxílico a ser acoplado de Fórmula general (VII) y el monoisobutiléster del ácido carboxílico. La preparación de este anhídrido mixto y el acoplamiento con aminas se efectúa en un procedimiento de recipiente único, utilizando los solventes previamente indicados y a temperaturas entre -20 y +25°C, de preferencia 0 y +25°C.

e) Para la preparación de compuestos de Fórmula general (I) en los cuales ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente:

Acoplamiento de un compuesto de Fórmula general



(XI),

en la cual

Ar, R e Y son como se definió previamente y Nu es un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno, como el átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-10}, un grupo 1*H*-imidazol-1-ilo sustituido opcionalmente con átomos de cloro o bromo, un grupo fenilsulfoniloxi o naftilsulfoniloxi mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, un grupo 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-

1-ilo, 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo, 1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la estructura carbonada con 1 o 2 grupos metilo, un grupo vinilo, propargilo, *p*-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, piranilo o piridinilo, un grupo dimetilaminiloxi, 2(1*H*)-oxopiridin-1-il-oxi, 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi, ftalimidiloxi, 1*H*-benzo-triazol-1-iloxi- o un grupo azida,

con una amina secundaria cíclica de Fórmula general



(X),

en la cual

ni X^1 ni X^3 ni X^4 ni tampoco R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, pero por lo demás todos los radicales restantes se definen como se indicó previamente.

La transformación se realiza en condiciones de Schotten-Baumann o Einhorn, es decir los componentes son llevados a reacción en presencia de al menos un equivalente de una base auxiliar a temperaturas entre -50°C y +120°C, de preferencia -10°C y +30°C, y opcionalmente en presencia de solventes. Como bases auxiliares, se incluyen de preferencia, hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, carbonatos alcalinos, p.ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, acetatos alcalinos, p. ej. acetato de sodio o acetato de potasio, así como aminas terciarias, por ejemplo piridina, 2,4,6-trimetilpiridina, quinolina, trietilamina, *N*-etil-diisopropilamina, *N*-etil-diciclohexilamina, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano, o 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, como solventes por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona o mezclas de los mismos; se utilizan como bases auxiliares, hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos o acetatos alcalinos, pudiendo también agregarse agua como cosolvente a la mezcla de reacción.

f) Para la preparación de compuestos de Fórmula general (I) en los cuales X^1, X^3, X^4 o R^1 contienen una función ácido carboxílico libre, por lo demás todos los radicales son como se definió al comienzo:

Hidrólisis de los ésteres de ácidos carboxílico incluidos en la Fórmula general (I), en los cuales X^1 o X^3 o X^4 o R^1 contienen una función éster de ácido carboxílico y todos los demás radicales se definen como se indicó al principio. La hidrólisis puede llevarse a cabo con catálisis ácida o básica en las condiciones conocidas por el especialista. La hidrólisis con catálisis ácida se realiza en presencia de ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, por ejemplo ácido metansulfónico, ácido *p*-toluensulfonico, ácido clorhídrico,

ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, de preferencia en presencia de solventes miscibles con agua, por ejemplo metanol, etanol o 1,4-dioxano, y a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de hidrólisis. Es ventajoso saponificar en medio alcalino los ésteres de ácidos carboxílicos incluidos en la Fórmula General (I), opcionalmente también en presencia de cosolventes miscibles con agua. Para llevarlo a cabo se utiliza al menos un equivalente de una base inorgánica referido al respectivo éster del ácido carboxílico, por ejemplo solución acuosa de hidróxido de litio, soda cáustica, potasa cáustica, barita cáustica. Las temperaturas adecuadas se ubican entre 0°C y 50°C, donde es de preferencia la temperatura ambiente. De la sal obtenida en primera instancia puede liberarse el ácido buscado acidificando en forma conocida.

Los nuevos ácidos carboxílicos y ésteres de ácidos carboxílicos según la invención de Fórmula general (I) contienen uno o más centros quirales. Si, por ejemplo, existen dos centros quirales, entonces los compuestos pueden presentarse en forma de dos pares de antípodas diastereoméricas. La invención incluye los distintos isómeros, así como también sus mezclas.

La separación de los respectivos diastereómeros puede realizarse a causa de sus diferentes propiedades fisicoquímicas, p. ej. mediante cristalización fraccionada en solventes adecuados, mediante cromatografía líquida de alta presión o una cromatografía en columna utilizando fases quirales o de preferencia fases estacionarias aquirales.

La separación de los racematos incluidos en la Fórmula General (I) se logra por ejemplo por HPLC en fases quirales estacionarias adecuadas (p.ej. Chiral AGP, Chiralpak AD). Los racematos que contienen una función básica o ácida, también pueden separarse a través de las sales diastereómeras ópticamente activas, que se forman en la reacción con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)- o (-)tartárico, ácido (+)- o (-)-diacetiltartárico, (+)- o (-) monometiltartrato o ácido (+)alcanforsulfónico, o bien una base ópticamente activa, por ejemplo (*R*)-(+)-1-feniletilamina, (*S*)-(-)-1-feniletilamina o (*S*)-brucina.

Según el procedimiento habitual para la separación de isómeros, el racemato de un compuesto de Fórmula general (I) se transforma con uno de los ácidos, o bien bases, ópticamente activos, como se indicó previamente, en cantidades equimolares en un solvente y las sales ópticamente activas se separan aprovechando su diferente solubilidad. Esa transformación puede llevarse a cabo en cualquier tipo de solventes, en tanto presenten una diferencia suficiente respecto de la solubilidad de las sales. Preferentemente se utilizan metanol, etanol o sus mezclas, por ejemplo en una relación 50:50 en volumen. Luego se disuelve cada una de las sales ópticamente activas en agua,

se neutraliza cuidadosamente con una base, como carbonato de sodio o carbonato de potasio o con un ácido adecuado, por ejemplo con ácido clorhídrico diluido o ácido metanosulfónico acuoso y se obtiene así el correspondiente compuesto libre en la forma (+)- o (-).

En cada caso, también se obtiene sólo el enantiómero (*R*) o (*S*), o bien una mezcla de dos compuestos diaestereómeros ópticamente activos incluidos en la Fórmula General I, al realizar las síntesis que se describieron previamente con un componente de reacción adecuado en cada caso, configurado como (*R*) o bien (*S*).

Se obtienen los compuestos de partida de Fórmula general (IV), en tanto no sean conocidos en la literatura o inclusive puedan adquirirse comercialmente, según los procedimientos indicados en la WO 98/11128 y DE 199 52 146. Los compuestos de partida de Fórmula general (V) pueden adquirirse comercialmente. Los compuestos de Fórmula general (VI) pueden prepararse según los métodos conocidos por el químico especialista en péptidos a partir de fenilalaninas y aminas protegidas de Fórmula general (X). Los compuestos de partida de Fórmula general (VII) se obtienen, por ejemplo, por transformación de las aminas secundarias cíclicas de Fórmula general (X) con ácidos 2-(alcoxicarbonilmetil)-3-aril-propiónicos y posterior ruptura hidrolítica del grupo alquilo. Los ácidos 2-(alcoxicarbonilmetil)-3-aril-propiónicos pueden prepararse en analogía con métodos conocidos en la literatura (Saul G. Cohen y Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida y Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-8 [1987]). Los ácidos carboxílicos de Fórmula general IX fueron descriptos en la WO 98/11128 o pueden prepararse según los procedimientos allí indicados a partir de materiales de partida usualmente disponibles. A partir de aminas secundarias cíclicas de Fórmula general (X) pueden sintetizarse los compuestos de Fórmula general

Comentario [RR1]: Case 5/1211

Comentario [RR2]: Case 5/1278

Comentario [RR3]: Case 5/1211



(XII),

donde PG representa un grupo protector escindible, por ejemplo por hidrólisis de un grupo fenilmetilo. Los productos previos para la síntesis de compuestos de Fórmula general (XII) pueden obtenerse en el mercado o mediante procedimientos usuales con materiales de partida de fácil obtención. Los compuestos de partida de Fórmulas generales VIII y XI finalmente pueden prepararse según modelos conocidos de los correspondientes ácidos carboxílicos (VII), o bien (IX).

Los compuestos de Fórmula general (I) obtenidos pueden transformarse, en tanto contengan funciones básicas adecuadas, especialmente para usos farmacéuticos, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos se incluyen aquí, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además los nuevos compuestos de Fórmula (I) en caso deseado pueden transformarse, en tanto contengan la función ácido carboxílico, en sus sales de adición con bases inorgánicas u orgánicas, especialmente para la aplicación farmacéutica, en sus sales de adición con bases de compatibilidad fisiológica. Como bases se incluyen *aquí, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco, ciclohexilamina,* diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Los nuevos compuestos de Fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente compatibles poseen propiedades antagónicas de CGRP y muestran buenas afinidades en estudios de unión a receptores de CGRP. Los compuestos presentan en los sistemas de prueba farmacológicos que se describen a continuación, propiedades antagónicas de CGRP.

Para la comprobación de la afinidad de los compuestos de Fórmula general I con los receptores de CGRP humanos y sus propiedades antagónicas, se realizaron los siguientes ensayos:

A. Estudios de unión con células SK-N-MC (que expresan el receptor humano de CGRP)

Las células SK-N-MC se cultivan en "Dulbecco's modified Eagle Medium". Se elimina el medio de cultivos confluentes. Las células se lavan dos veces con buffer PBS (Gibco 041-04190 M), se desprenden mediante el agregado de buffer PBS, mezclado con 0,02% de EDTA, y se aíslan por centrifugación. Al cabo de la resuspensión en 20 ml de "Balanced Salts Solution" [BSS (en mM): NaCl 120, KCl 5,4, $NaHCO_3$ 16,2, $MgSO_4$ 0,8, $NaHPO_4$ 1,0, $CaCl_2$ 1,8, D-glucosa 5,5, HEPES 30, pH 7,40] las células se centrifugan dos veces a 100 x g y se resuspenden en BSS. Luego de determinar la cantidad de células, las mismas se homogeneizan con ayuda de un dispositivo Ultra-Turrax y se centrifugan durante 10 minutos a 3000 x g. El excedente se desecha y el pellet se recentrifuga en buffer Tris (Tris 10 mM, NaCl 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,40, enriquecido con albúmina de suero bovino al 1% y 0,1% de Bacitracina) y se resuspende (1 ml/1000000 de células). El producto homogeneizado se congela a -80°C. Los preparados de membrana en estas condiciones se mantienen estables por más de 6

semanas.

Luego de descongelar, se diluye el producto homogeneizado con buffer de ensayo 1:10 (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,40) y se homogeneiza durante 30 segundos con un dispositivo Ultra-Turrax. Se incuban 230 µl del homogeneizado durante 180 minutos a temperatura ambiente con 50 pM del péptido ^{125}I-Iodotirosil-Calcitonine-Gene-Related (Amersham) y concentraciones crecientes de sustancias de ensayo en un volumen total de 250 µl. La incubación finaliza mediante la rápida filtración a través de filtros de fibra de vidrio GF/B tratados con polietilenimina (0,1%) con una rápida cosecha de células. Se determina la radioactividad unida a las proteínas con ayuda de un contador gamma. Como unión no específica se define la radioactividad unida en presencia de CGRP-alfa humano 1 µM durante la incubación. El análisis de las curvas de concentración-unión se realiza con ayuda de una adecuación no lineal de las curvas, realizada por computadora

Los compuestos de la Fórmula general (I) muestran en el ensayo descrito, valores de $IC_{50} \leq 10000$ nM.

<u>B. Antagonismo de CGRP en células SK-N-MC</u>

Se lavan células SK-N-MC (1 millón de células) dos veces con 250 µl de buffer de incubación (Hanks' HEPES, 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM, 1% de BSA, pH 7,4) y se preincuba a 37°C durante 15 minutos. Luego del agregado de CGRP (10 µl) como agonista en concentraciones crecientes (10^{-11} a 10^{-6} M), o bien adicionalmente de la sustancia en 3 a 4 concentraciones diferentes, se incuba nuevamente durante 15 minutos.

Luego se extrae AMPc intracelular mediante el agregado de 20 µl de HCl 1M y se centrifuga (2000 x g, 4°C, durante 15 minutos). Los excedentes se congelan en nitrógeno líquido y se almacenan a -20°C.

Los contenidos de AMPc de las muestras se determinan mediante radioinmunoensayo (empresa Amersham) y se determinan gráficamente los valores de pA_2 de las sustancias con acción antagónica.

Los compuestos de la Fórmula general (I) en el modelo de ensayo in vitro descripto presentan propiedades antagónicas de CGRP en un rango de dosis de 10^{-11} a 10^{-6} M.

Debido a sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la Fórmula general I y sus sales adecuadas con ácidos o bases fisiológicamente compatibles son adecuados para el tratamiento intensivo y profiláctico de cefaleas, especialmente migraña, o bien cefaleas en racimo. Además los compuestos de Fórmula general (I) también ejercen una acción positiva sobre las siguientes patologías: "complex regional pain syndrome",

diabetes mellitus no insulina-dependiente ("NIDDM"), enfermedades cardiovasculares, intolerancia a la morfina, enfermedades de diarreas causada por la toxina del clostridium, enfermedades de la piel, especialmente daños en la piel a causa del calor y la radiación, incluyendo quemaduras de sol, enfermedades inflamatorias, p. ej. enfermedades inflamatorias de las articulaciones (artritis), enfermedades inflamatorias pulmonares, rinitis alérgica, asma, patologías relacionadas con un excesivo ensanchamiento de vasos y a causa de ello una menor irrigación de los tejidos, p. ej. shock y sepsis. La sintomatología de sofocones menopaúsicos, causados por ensanchamiento de vasos y mayor flujo sanguíneo en pacientes con deficiencias de estrógenos, se trata ventajosamente desde el punto de vista preventivo y de tratamiento intensivo con antagonistas de CGRP del presente uso, donde este preparado terapéutico se distingue de la sustitución hormonal, por su carencia de efectos colaterales. Los compuestos de Fórmula general I evidencian además un efecto analgésico en estados dolorosos en general.

La dosis necesaria para lograr el efecto correspondiente asciende en forma adecuada en caso de administración endovenosa o subcutánea a 0,001 a 30 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal, y en caso de administración por vía oral, nasal o inhalativa 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal, en cada caso 1 a 3 veces diarias.

Para ello, los compuestos de Fórmula general I obtenidos según la invención pueden administrarse opcionalmente en combinación con otras sustancias activas, como p. ej. antieméticos, procinéticos, neurolépticos, antidepresivos, antagonistas de neuroquininas, anticonvulsivos, antagonistas de receptores de histamina-H1, antimuscarínicos, β-bloqueadores, α-agonistas y α-antagonistas, ergotalcaloides, analgésicos suaves, antiflogísticos no esteroidales, corticosteroides, antagonistas de calcio, agonistas de 5-HT_{1D} u otros medicamentos antimigraña, junto con uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes usuales, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas como grasa sólida o sus mezclas adecuadas, en los preparados galénicos usuales, como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles dosificadores o supositorios.

Para las combinaciones previamente indicados, se incluyen como sustancia activa adicional, por ejemplo, Meloxicam, Ergotamina, dihidroergotamina, Metoclopramida,

Domperidona, Difenhidramina, Ciclizina, Prometazina, Clorpromazina, Dexametasona, Flunarizina, Dextropropoxifeno, Meperidina, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidina, Indoramina, Carbamazepina, fenitoina, Valproato, Amitriptilina, Lidocaina, Diltiazem o Sumatriptano, y otros antagonistas de 5-HT_{1D}, como p. ej. Naratriptano, Zolmitriptano, Avitriptano, Rizatriptano y Eletriptano. La dosis para esta sustancia activa asciende aquí adecuadamente a 1/5 de la dosis menos recomendada habitualmente hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada, es decir, por ejemplo 20 a 100 mg de Sumatriptano.

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de Fórmula general (I) como valiosas sustancias auxiliares para la preparación y purificación (cromatografía de afinidad) de anticuerpos, así como, luego del marcado radioactivo adecuado, por ejemplo mediante el marcado directo con ^{125}I o ^{131}I o mediante la titulación de etapas previas adecuadas, por ejemplo al reemplazar los átomos de halógeno con tritio, en ensayos de RIA y ELISA y sustancias auxiliares diagnósticas, o bien analíticas en la investigación de neurotransmisores.

Los ejemplos a continuación han de explicar la invención en mayor detalle:

Observaciones previas:

Los compuestos se prepararon en parte según procedimientos clásicos de síntesis, y por la otra utilizando métodos de la química combinatoria.

Como dispositivo automático de síntesis se utilizó el aparato ASW2000 de la empresa Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Suiza.

Para todos los compuestos preparados según métodos clásicos se dispone de espectros de IR, ^{1}H-NMR y por lo general también espectros de masa. Cuando no se haya indicado lo contrario, se determinaron los valores de R_f usando placas DC listas para usar de gel de sílice 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, artículo N° 1.05714) sin saturación de cámara. En caso que se requieran datos más precisos para la configuración, queda abierto si se trata de enantiómeros puros o si se produjo una racemización parcial o tal vez total. En cromatografía se utilizaron los siguientes solventes o mezclas de solventes:

FM A = acetato de etilo/Metanol 100/5 v/v
FM B = acetato de etilo/Metanol 9/1 v/v
FM C = acetato de etilo/Metanol/amoníaco conc. 80/20/1 v/v/v
FM D = Diclorometano/Ciclohexano/Metanol/amoníaco conc. 70/15/15/2 v/v/v/v
FM E = acetato de etilo/ácido acético glacial 99/1 v/v
FM F = acetato de etilo/Metanol/ácido acético glacial 90/10/1 v/v/v
FM G = Diclorometano/Metanol/amoníaco conc. 90/9/1 v/v/v

FM H = éter de petróleo/acetato de etilo 4/6 v/v

FM I = Diclorometano/Metanol/ácido acético glacial 90/10/2,5 v/v/v

FM K = Diclorometano/Isopropanol 9/1 v/v

FM M = Diclorometano/Metanol/amoníaco conc. 75/25/5 v/v/v

FM N = Diclorometano/acetato de etilo 1/1 v/v

FM O = Diclorometano/Metanol 9/1 v/v

FM P = Diclorometano/acetato de etilo/Ciclohexano/Metanol/amoníaco conc. 60/16/5/5/0,6 v/v/v/v/v

FM Q = Diclorometano/Metanol/amoníaco conc. 80/20/2 v/v/v

FM R = Diclorometano/Metanol/ácido acético glacial 80/20/1 v/v/v

FM S = Diclorometano/Metanol 9/1 v/v (placas alox-DC[E. Merck, Darmstadt])

FM T = Diclorometano/Metanol/ácido acético glacial 70/30/3 v/v/v

FM U = acetato de etilo/éter de petróleo 2/1 v/v

FM V = acetato de etilo/éter de petróleo 1/4 v/v

FM W = acetato de etilo/éter de petróleo 3/7 v/v

FM X = éter de petróleo/acetato de etilo/ácido acético glacial 8/2/0,5 v/v/v

FM Y = acetato de etilo/éter de petróleo 1/9 v/v

FM Z = tolueno/éter de petróleo/acetato de etilo 5/5/2 v/v/v

FM AA = acetato de etilo/éter de petróleo/trietilamina 5/5/0,1 v/v/v

FM BB = Diclorometano/Metanol 3/1 v/v (placas alox-DC [E. Merck, Darmstadt])

FM DD = acetato de etilo/Metanol/amoníaco conc. 70/30/3 v/v/v

FM EE = Diclorometano/Etanol 9/1 v/v

FM FF = Diclorometano/Etanol 50/1 v/v

FM GG = Diclorometano/Etanol 40/1 v/v

FM HH = Diclorometano/Metanol 5/1 v/v

FM II = acetato de etilo/Metanol/amoníaco conc. 90/10/1 v/v/v

FM KK = acetato de etilo/Metanol/amoníaco conc. 60/40/4 v/v/v

FM LL = acetato de etilo/Metanol/amoníaco conc. 50/50/5 v/v/v

FM MM = acetato de etilo/Ciclohexano 1/1 v/v

FM NN = acetato de etilo/Ciclohexano 2/8 v/v

FM OO = Diclorometano/Metanol/amoníaco conc. 70/30/3 v/v/v

En la descripción de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas:

Pf.: punto de fusión

(Z): (disociación)

DIEA: *N,N*-diisopropiletilamina

Boc: (1,1-dimetiletoxi)carbonilo

TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HOBt: hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

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

PyBroP: hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio

HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiluronio

THF: tetrahidrofurano

DMF: dimetilformamida

EE: acetato de etilo

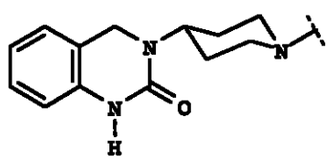
PE: éter de petróleo

LM: solvente

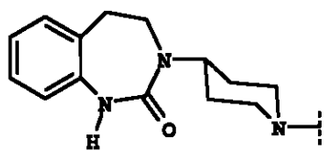
TA *temperatura ambiente*

Nº corr.: Número correlativo

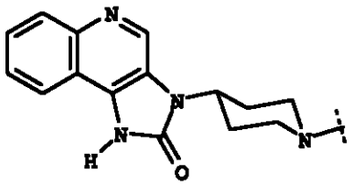
El significado de los símbolos utilizados en los ejemplos, de los símbolos compuestos por letras y números, resulta de la siguiente sinopsis:



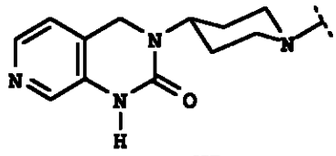
N1



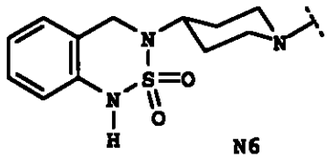
N2



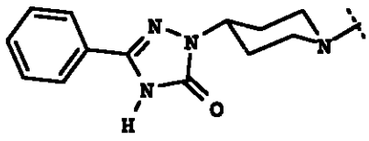
N4



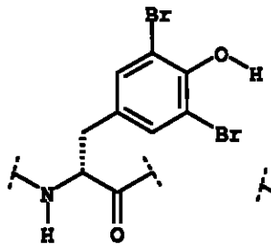
N5



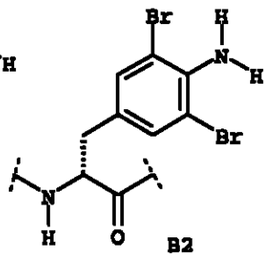
N6



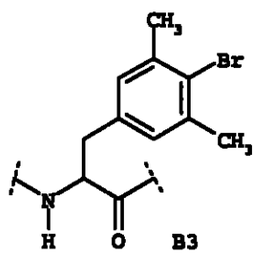
N7



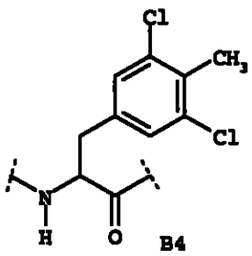
B1



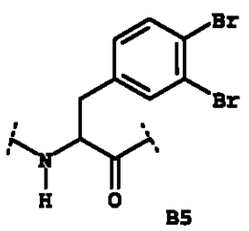
B2



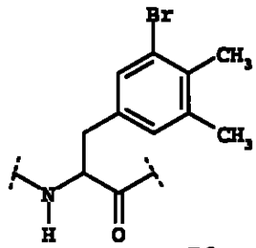
B3



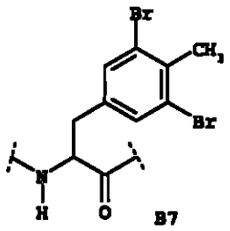
B4



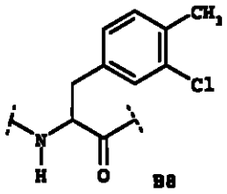
B5



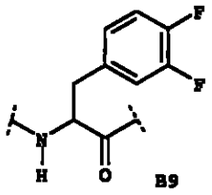
B6



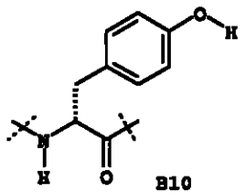
B7



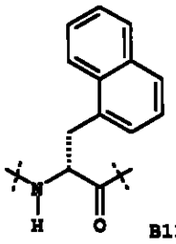
B8



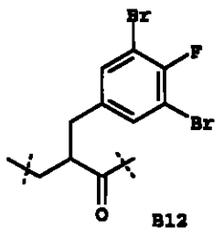
B9



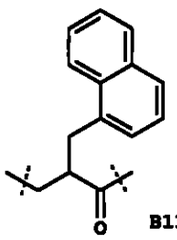
B10



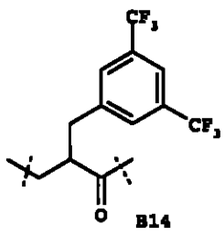
B11



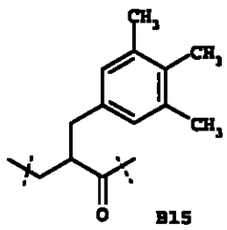
B12



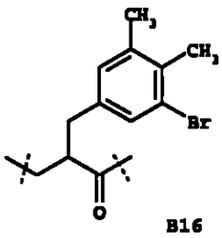
B13



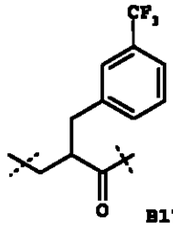
B14



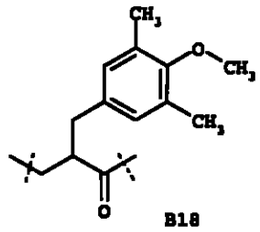
B15



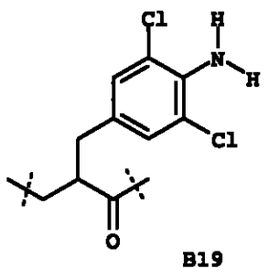
B16



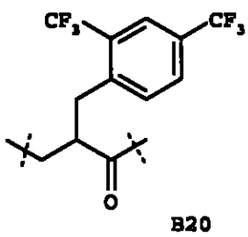
B17



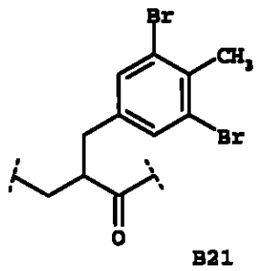
B18



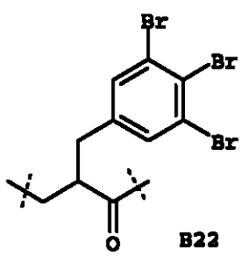
B19



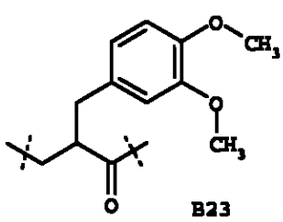
B20



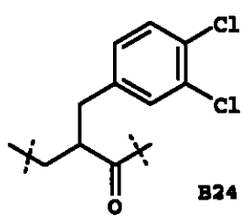
B21



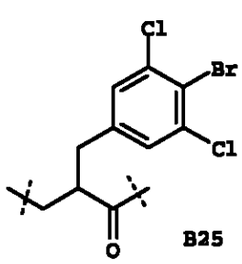
B22



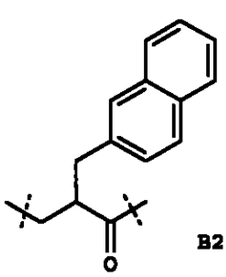
B23



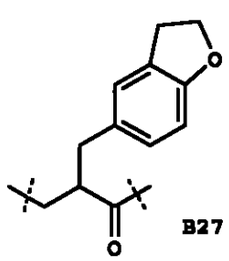
B24



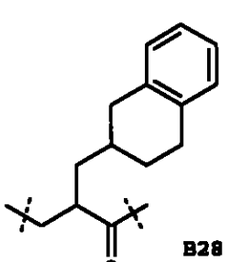
B25



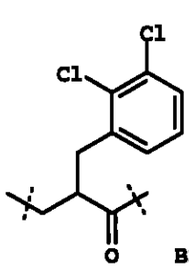
B26



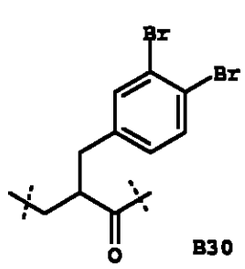
B27



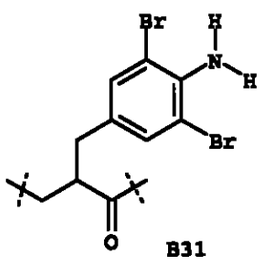
B28



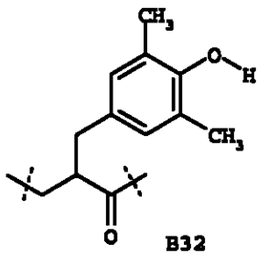
B29



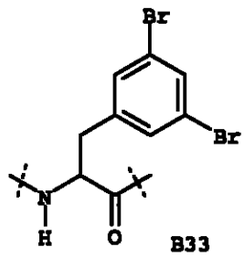
B30



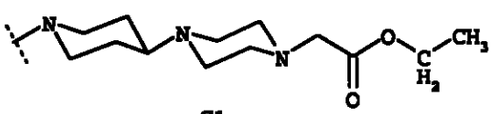
B31



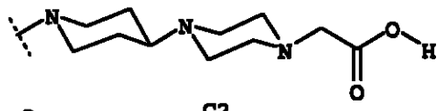
B32



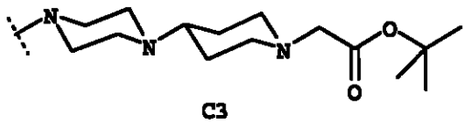
B33



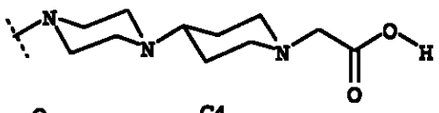
C1



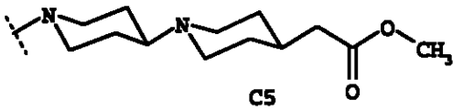
C2



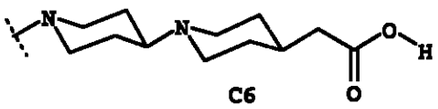
C3



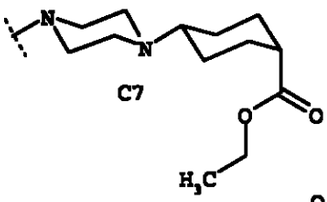
C4



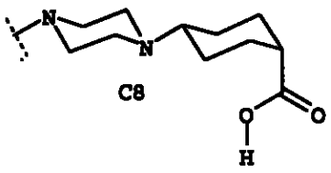
C5



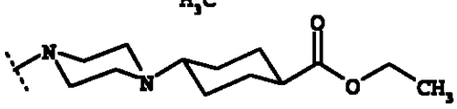
C6



C7



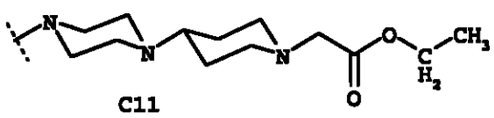
C8



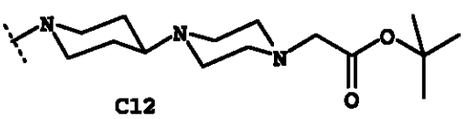
C9



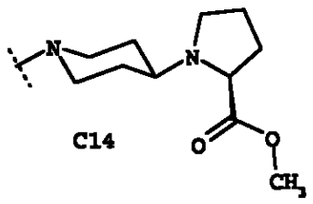
C10

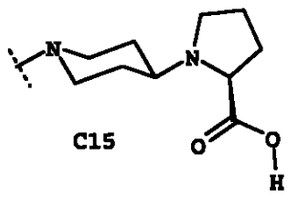


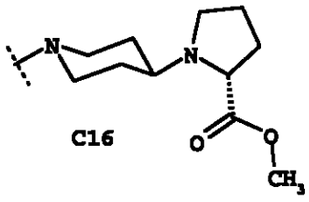
C11

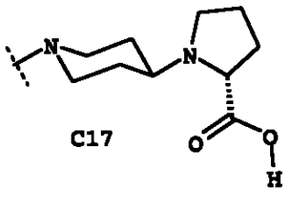


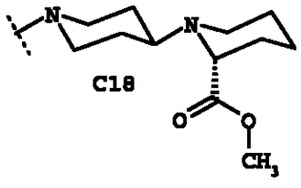
C12

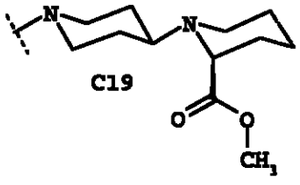

C14

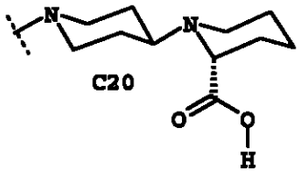

C15

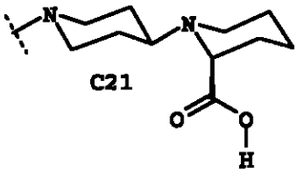

C16

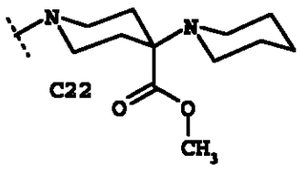

C17

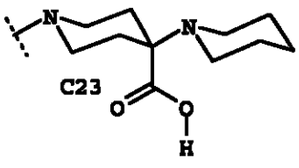

C18

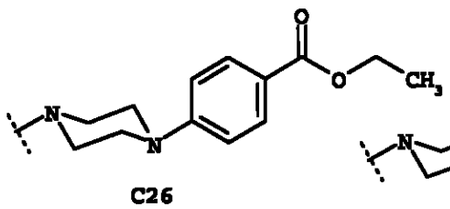

C19

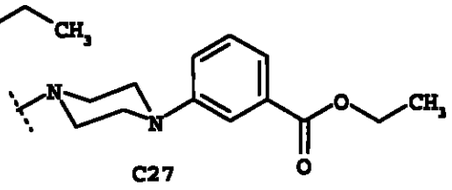

C20

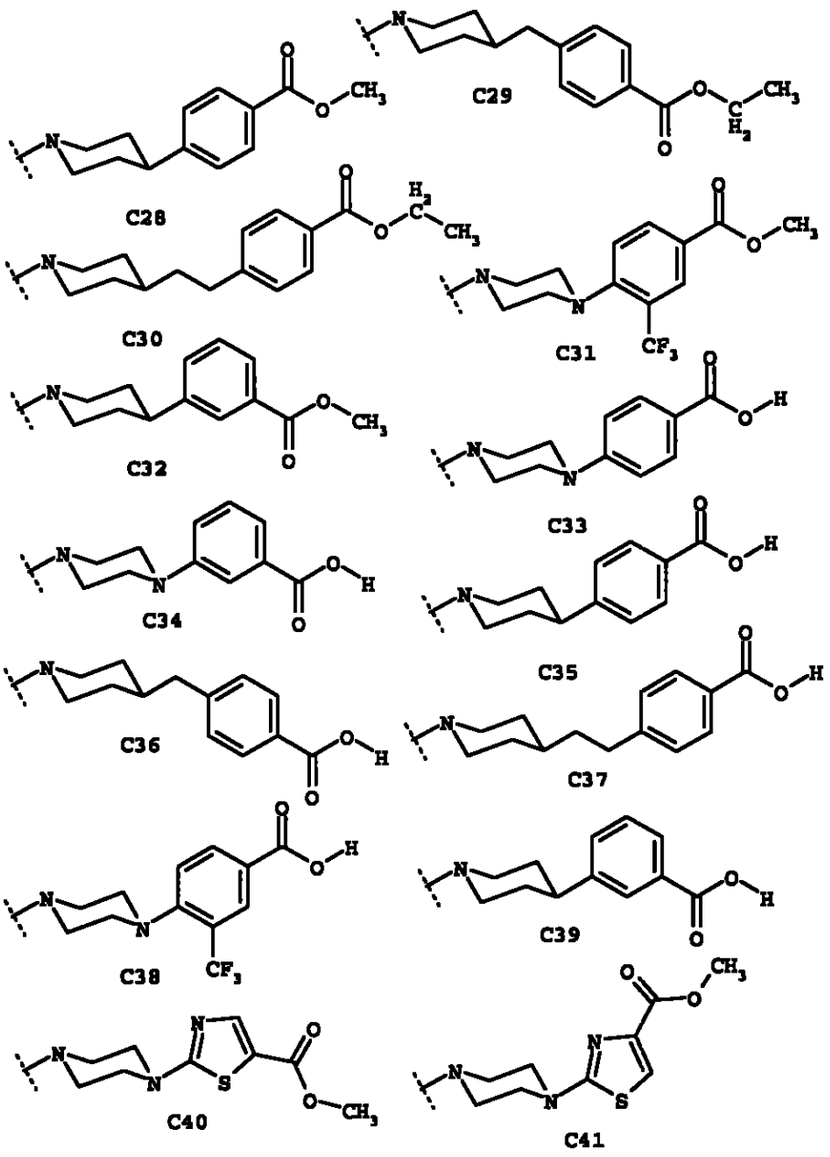

C21

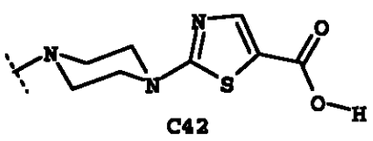

C22


C23

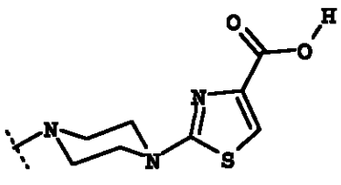

C26


C27

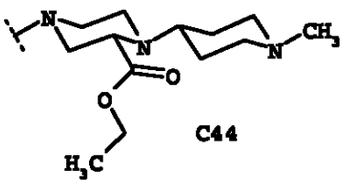

C28
C29
C30
C31
C32
C33
C34
C35
C36
C37
C38
C39
C40
C41



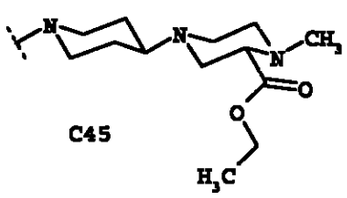
C42



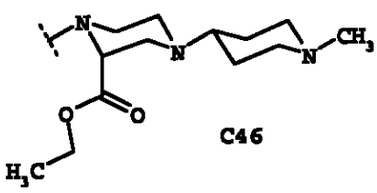
C43



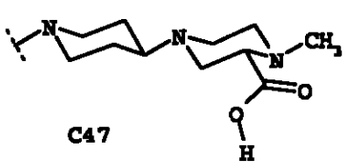
C44



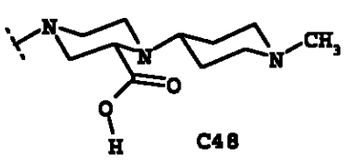
C45



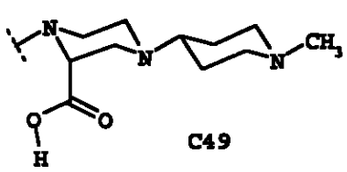
C46



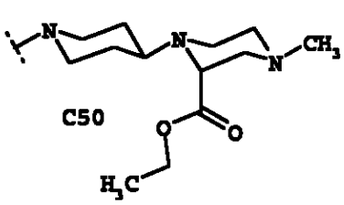
C47



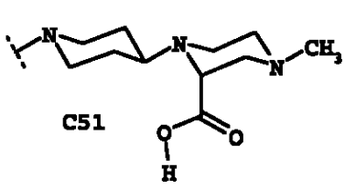
C48



C49



C50



C51

A. Preparación de intermediarios

Ejemplo A1

(*R,S*)-3,4-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-fenilalanina

A la solución de 20,0 g (0,033 mol) del éster etílico del ácido (*R,S*)-3,4-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-fenilalanina en 500 ml de etanol se agregaron 150 ml de soda cáustica 1M y la mezcla a continuación se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron en evaporador rotativo y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1M. El precipitado producido se filtró por succión, se lavó a fondo con agua y se secó en el secador de ventilación forzada a 70°C. Se obtuvieron 10,0 g (52% del teórico) de la sustancia incolora, cristalina buscada de R_f 0,62 (FM M).

IR (KBr): 1705, 1645 cm^{-1} (C=O)

De modo correspondiente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula general *N*-B-C::

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
N1	B6	OH	de N1-CO-B6-OEt con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	96			ESI: $(M-H)^-$ = 527/529 (Br)	1630, 1701 (C=O)	173-175
N1	B7	OH	de N1-CO-B7-OEt con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	62	D	0,19		1705 (C=O)	cristales incoloros
N1	B10	OH	de N1-CO-B10-OMe con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	79			ESI: $(M+Na)^+$ = 481		cristales incoloros
N1	B11	OH	de N1-CO-B11-OMe con LiOH 1M ac., luego ácido cítrico ac.	61			ESI: $(M+H)^+$ = 439		cristales incoloros
N1	B3	OH	de N1-CO-B3-OEt con LiOH 1M ac., luego ácido cítrico ac.	95					cristales incoloros
N1	B4	OH	de N1-CO-B4-OEt con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	98	B	0,12	ESI: $(M-H)^-$ = 503/505/507 (Cl_2)		cristales incoloros

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
N1	B12	OH	de N1-CO-B12[α-CO_2Et]-OEt con NaOH ac 40%, luego HCl 5M ac.	100	G	0,11	ESI: $(M-H)^-$ = 594/596/598 (Br_2)		cristales incoloros
N1	B15	OH	de N1-CO-B15[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	48	F	0,60	ESI: $(M-H)^-$ = 462; $(M+H)^+$ = 464	1647 (C=O)	cristales incoloros
N1	B16	OH	de N1-CO-B16[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	100	F	0,49	ESI: $(M-H)^-$ = 526	1645 (C=O)	cristales incoloros
N1	B19	OH	de N1-CO-B19[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	50					cristales incoloros
N1	B20	OH	de N1-CO-B20[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	55	D	0,23	M^+ = 557; ESI: $(M-H)^-$ = 556		cristales incoloros
N1	B22	OH	de N1-CO-B22[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	91	D	0,25	ESI: $(M-H)^-$ = 654/656/658/660 (Br_3)	1641 (C=O)	cristales incoloros
N1	B25	OH	de N1-CO-B25[α-CO_2Et]-OEt con KOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	62	F	0,4	ningún M^+, disociación corresp. a estructura	1728, 1705, 1641 (C=O)	cristales incoloros
N1	B27	OH	de N1-CO-B27[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	87	F	0,55			cristales incoloros

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
N1	B29	OH	de N1-CO-B29[α-CO_2Et]-OEt con KOH, luego HCl 10M ac.	100	D	0,46	ningún M^+, disociación corresp. a estructura	1640 (C=O)	cristales incoloros
N1	B21	OH	de N1-CO-B21[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M, luego HCl 1M ac.	71	D	0,16	ningún M^+, disociación corresp. a estructura	1724, 1643 (C=O)	cristales incoloros
N1	B8	OH	de N1-CO-B8-OEt con NaOH 1M, luego HCl 1M ac.	90	Q	0,23		1730, 1685 (C=O)	cristales incoloros
N1	B30	OH	de N1-CO-B30[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M, luego HCl 1M ac.	100	F	0,45	ESI: $(M-H)^-$ = 576/578/580 (Br_2)		cristales incoloros
N1	B23	OH	de N1-CO-B23-OMe con NaOH 1M, luego HCl 1M ac.	98					
N1	B24	OH	de N1-CO-B24[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M, luego HCl 1M ac.	98	F	0,29			cristales incoloros
N6	B21	OH	de N6-CO-B21[α-CO_2Et]-OEt con NaOH 1M, luego HCl 1M ac.	89			ESI: $(M-H)^-$ = 626/628/630 (Br_2)		cristales incoloros
N2	B2	OH	de N2-CO-B2-OMe con 1M LiOH, luego HCl 1M ac.	98	M	0,49	ESI: $(M-H)^-$ = 606/608/610 (Br_2)	1724, 1660 (C=O)	cristales incoloros

Ejemplo A2

Éster etílico del ácido 3,4-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D,L-fenilalanina

A una suspensión enfriada con hielo de 18,0 g (0,051 mol) del éster etílico de la (*R,S*)-3,4-dibromo-fenilalanina en 300 ml de THF se agregaron 9,7 g (0,056 mol) de CDT. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 hora a 0 °C y 1 hora a temperatura ambiente y luego se mezció con 11,9 g (0,051 mol) de 3-(4-piperidinil)-

1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona. La mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en evaporador rotativo, se mezcló el residuo con 300 ml de solución acuosa de hidrógeno carbonato y se agitó durante 30 minutos. La solución acuosa se separó por decantación, el residuo se mezcló con 150 ml de etanol y se calentó a reflujo. Luego de enfriar, se aspiró la sustancia sólida blanca formada, se lavó con etanol y se secó a 50°C. Se obtuvieron 20,0 g (64% del teórico) del producto con un valor de R_f de 0,68 (FM D)

IR (KBr): 1734, 1680, 1662 (C=O) cm^{-1}

Análogamente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula general N-B-C::

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
N1	B6	OEt	de N1-H, CDT y H-B6-OEt en THF	90	B	0,67	M^+ = 557	1732, 1662 (C=O)	cristales incoloros
N1	B7	OEt	de N1-H, CDT y H-B7-OEt en THF	100	D	0,45			cristales incoloros
N1	B11	OMe	de N1-H, CDT, H-B11-OMe * HCl y DIEA en THF	97			ESI: $(M-H)^-$ = 471		
N1	B10	OMe	de N1-H, CDT, H-B10-OMe * HCl y DIEA en THF	83	G	0,55	ESI: $(M+H)^+$ = 453		
N1	B3	OEt	de N1-H, CDT, H-B3-OEt * HCl y NEt_3 en THF/DMF 2/1 v/v	92				1739, 1682, 1664 (C=O)	cristales incoloros
N1	B4	OEt	de N1-H, CDT y H-B4-OEt en THF	73	B	0,50	ESI: $(M+H)^+$ = 533	3402 (NH); 1741, 1680, 1662 (C=O)	200-202
N1	B8	OEt	de N1-H, CDT y H-B8-OEt en THF	72			M^+ = 498/500 (Cl)	1736, 1664 (C=O)	cristales incoloros

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
N2	B2	OMe	de N2-H, CDT y H-B2-OMe*HCl y DIEA en THF	98	D	0,76	ESI: $(M-H)^-$ = 620 / 622 / 624 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 644 / 646 / 648 (Br_2)	1728, 1664 (C=O)	cristales incoloros

Ejemplo A3

Éster etílico del ácido 2-[(3,5-dibromo-4-fluor-fenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-(etoxicarbonil)-4-oxobutanoico

Una mezcla de 4,39 g (0,019 mol) de 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1*H*)-quinazolinona, 9,25 g (0,019 mol) del ácido β,β-Bis-(etoxicarbonil)-3,5-dibromo-4-fluor-bencenbutanoico, 6,08 g (0,019 mol) de TBTU, 6,9 ml de (0,05 mol) de trietilamina, 200 ml de THF y 70 ml de DMF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se mezcló con diclorometano, y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. Se separó la fase orgánica, se extrajo con una solución de hidrógeno carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Luego de eliminar el agente de secado y el solvente, se mezcló el residuo con metil terbutil éter y se aspiró la sustancia sólida precipitada. Se obtuvieron 11,0 g (83% del teórico) del producto deseado con Pf = 167-170°.

IR (KBr): 1734, 1662 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+H)^+$ 696/698/700 (Br_2)

Análogamente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula general N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
N1	B15[α-CO_2Et]	OEt	de N1-H, HO_2C-B15[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt y NEt_3 en THF/DMF 220/70 v/v	89	AcOEt	0,7		1734, 1668 (C=O)	cristales incoloros

N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
N1	B16[α-CO_2Et]	OEt	de N1-H, HO_2C-B16[α-CO_2Et]-OEt, TBTU y NEt_3 en THF/DMF 150/50 v/v	72	AcOEt	0,33	ESI: $(M+H)^+$ = 628/630 (Br)	1739, 1653 (C=O)	189-191
N1	B20[α-CO_2Et]	OEt	de N1-H, HO_2C-B20[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt y DIEA en THF/H_2O 10/1 v/v	100	D	0,73	M^+ = 657	1736, 1668, 1649 (C=O)	aceite incoloro viscoso
N1	B22[α-CO_2Et]	OEt	de N1-H, HO_2C-B22[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt y DIEA en THF/H_2O 10/1 v/v	88	D	0,78		1734, 1668 (C=O)	cristales incoloros
N1	B25[α-CO_2Et]	Et	de N1-H, HO_2C-B25[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt y DIEA en THF/H_2O 10/1 v/v	83	AcOEt	0,55	M^+ = 667/669/671/673 ($BrCl_2$)	1728, 1664, 1645 (C=O)	aceite incoloro viscoso
N1	B27[α-CO_2Et]	OEt	de N1-H, HO_2C-B27[α-CO_2Et]-OEt, TBTU y NEt_3 en THF/DMF 250/10 v/v	88	AcOEt	0,56		1732, 1668 (C=O)	cristales incoloros
N1	B29[α-CO_2Et]	OEt	de N1-H, HO_2C-B29[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt y DIEA en THF/H2O 10/1 v/v	87	D	0,79		1753, 1728, 1660 (C=O)	

N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
N1	B21[α-CO_2Et]	OEt	de N1-H, HO_2C-B21[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt y DIEA en THF/H2O 10/1 v/v	75	D	0,74			cristales incoloros
N1	B30[α-CO_2Et]	OEt	de N1-H, HO_2C-B30[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt y DIEA en THF/H2O 10/1 v/v	93	F	0,90	ESI: $(M+H)^+$ = 678/680/682 (Br_2)		cristales incoloros
N1	B23	OMe	de N1-H, HO_2C-B23-OMe, TBTU, HOBt y NEt_3 en THF	100					
N1	B24[α-CO_2Et]	OEt	de N1-H, HO_2C-B24[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt y DIEA en THF/H2O 10/1 v/v	95	D	0,82			cristales incoloros
N6	B21[α-CO_2Et]	OEt	de N6-H, HO_2C-B21[α-CO_2Et]-OEt, TBTU, HOBt y NEt_3 en THF/DMF 5/1 v/v	86	AcOEt	0,9	M^+ = 727/729/731 (Br_2)	1734 (C=O)	aceite incoloro viscoso

Ejemplo A4

Éster etílico de la (*R,S*)-3,4-dibromo-fenilalanina

Una mezcla de 37,40 g (0,140 mol) del éster etílico de la *N*-(difenilmetilen)-glicina, 55,0 g (0,167 mol) de bromuro de (3,4-dibromofenil)-metilo, 6,40 g (0,020 mol) de bromuro de tetrabutilamonio, 57,80 g (0,35 mol) de sesquihidrato de carbonato de potasio y 1000 ml de acetonitrilo se hirvió durante 15 horas a reflujo. Se separó por filtración la sustancia sólida, se evaporaron al vacío las aguas madres. El residuo se mezcló con 400 ml de éter dietílico y se agitó luego del agregado de 200 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado druante 1 hora a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica, se

lavó la fase acuosa otras dos veces, cada vez con 50 ml de éter dietílico, luego se neutralizó bajo enfriado máximo con hielo con hidrógeno carbonato de sodio sólido y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos reunidos del acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo el producto como aceite color marrón claro. Rendimiento: 33,0 g (67% del teórico). R_f 0,65 (FM D).

IR (KBr): 1734 (C=O) cm^{-1}

En forma correspondiente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula General N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
H	B6	OEt	de $Ph_2C=NCH_2CO_2Et$ y 3-Br-4,5-Me_2-C_6H_2-CH_2Br	60			ESI: $(M+H)^+$ = 300/302 (Br)	1738 (C=O)	aceite incoloro
H	B7	OEt	de $Ph_2C=NCH_2CO_2Et$ y 3,5-Br_2-4-Me-C_6H_2-CH_2Br	60	P	0,75		1738 (C=O)	aceite incoloro
H	B4	OEt	de $Ph_2C=NCH_2CO_2Et$ y 3,5-Cl_2-4-Me-C_6H_2-CH_2Br	70	B	0,73	ESI: $(M+H)^+$ = 276/278 /280 (Cl_2)	1728 (C=O)	cristales incoloros, P.f. 44-46
H	B8	OEt	de $Ph_2C=NCH_2CO_2Et$ y 3-Cl-4-Me-C_6H_3-CH_2Cl	83	O	0,46		1736 (C=O)	

Ejemplo A5

Hidrocloruro del éster metílico de la (*R,S*)-3,4-difluorofenilalanina

A una suspensión de 0,5 g (2,485 mmol) de 3,4-difluorofenilalanina en 10 ml de metanol se agregaron 4,0 ml de solución metanólica saturada de cloruro de hidrógeno y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó al vacío, se agregó al residuo nuevamente 10 ml de metanol y se eliminó nuevamente el solvente al vacío. Se obtuvo 0,6 g (96% del teórico) de cristales incoloros de R_f 0,7 (FM diclorometano).

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 216

Ejemplo A6

Ácido β,β-Bis-(etoxicarbonil)-3,5-dibromo-4-fluoro-bencen-butanoico

A una solución enfriada con hielo de 13,1 g (0,037 mol) del éster 1,1-dimetiletílico del ácido β,β-Bis-(etoxicarbonil)-3,5-dibromo-4-fluoro-bencen-butanoico en 450 ml de

diclorometano, se agregó gota a gota 70 ml de ácido trifluoracético, se retiró del enfriamiento, se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a continuación al vacío. El residuo se secó dos veces por coevaporación con éter de petróleo, se trituró con éter de petróleo, se filtró por succión y se secó al vacío. Se obtuvieron 9,3 g (79% del teórico) de cristales incoloros.

IR (KBr): 1707 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS : $(M-H)^-$ = 481/483/485 (Br_2)

En forma correspondiente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula General N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
HO	B15[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B15[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	81	V	0,1		1709 (C=O)	
HO	B16[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B16[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	100				1738 (C=O)	aceite incoloro viscoso
HO	B20[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B20[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	77	V	0,24		3321 (OH); 1714 (C=O); 1161, 1124 (CF_3)	cristales incoloros
HO	B22[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B22[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	89	W	0,21		1736 (C=O)	cristales incoloros
HO	B25[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B25[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	72				1730, 1711 (C=O)	aceite incoloro viscoso
HO	B27[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B27[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	93				1736 (C=O)	
HO	B24[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B24[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	68	X	0,28		1709 (C=O)	cristales incoloros

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
HO	B19[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B19[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	46					
HO	B30[α-CO2 Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B30[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	81			ESI: $(M-H)^-$ = 463/465 /467 (Br_2)		cristales incoloros
HO	B24[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3CO_2C$-B24[α-CO_2Et]-OEt y TFA en CH_2Cl_2	54			ESI: $(M-H)^-$ = 375/377 /379 (Cl_2)		cristales incoloros

Ejemplo A7

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3,5-dibromo-4-fluor-β,β-bis-(etoxicarbonil)-bencenbutanoico

A una solución de 6,69 g (0,024 mol) del éster dietílico del ácido [(1,1-dimetiletoxi-carbonil)metil]-malónico en 170 ml de tetrahidrofurano anhidro se agregó con enfriamiento máximo con agua helada 0,64 g (0,0266 mol) de hidruro de sodio al 95%. Luego de agitar durante una hora, se agregó gota a gota manteniendo la temperatura de reacción de 0 a +5 °C la solución de 8,35 g (0,024 mol) de bromuro de 3,5-dibromo-4-fluorobencilo en 30 ml de tetrahidrofurano y luego se dejó entibiar el preparado por un período de 14 horas hasta temperatura ambiente. Se eliminó al vacío el solvente de la mezcla de reacción, el residuo se mezcló con 200 ml de ácido cítrico al 10% y se extrajo exhaustivamente con metil terbutil éter. Los extractos combinados dieron al cabo del procesamiento usual 13,1 g (100% del teórico) de un aceite incoloro de R_f = 0,14 (FM Y), que fue utilizado sin purificación en los siguientes pasos.

IR (KBr): 1732 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+Na)^+$ = 561/563/565 (Br_2)

Análogamente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula general N-B-C::

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
Me_3CO	B15[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 3,4,5-$Me_3$-$C_6H_2CH_2Br$ y NaH en THF	100	V	0,6			aceite incoloro
Me_3CO	B16[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 3Br-4,5-$Me_2$-$C_6H_2CH_2Br$ y NaH en THF	67	CH_2Cl_2	0,71		1736 (C=O)	aceite incoloro
Me_3CO	B20[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 2,4-$(CF_3)_2$-$C_6H_3CH_2Br$ y NaH en THF	100	V	0,72	ningún M^+; $(M-C_4H_8)^+$ = 444	1736 (C=O)	
Me_3CO	B22[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 3,4,5$Br_3$-$C_6H_2CH_2Br$ y NaH en THF	91	W	0,78		1734 (C=O)	aceite incoloro
Me_3CO	B25[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 4-Br-3,5$Cl_2$-$C_6H_2CH_2Br$ y NaH en THF	100	Y	0,75			aceite incoloro viscoso
Me_3CO	B27[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 3,4-$(CH_2)_2O$-$C_6H_3CH_2Br$ y NaH en THF	58	Y	0,31	M^+ = 406	1734 (C=O)	
Me_3CO	B29[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, 2,3$Cl_2$-$C_6H_3CH_2Cl$ y NaH en THF	89	X	0,49		1736 (C=O)	aceite incoloro

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
Me_3CO	B19[α-CO2Et]	OEt	de $(H_3C)_3COCO-CH_2C(CO_2Et)_2$, $4NH_2-3,5Cl_2-C_6H_2CH_2Br$ y NaH en THF	88					aceite incoloro

Ejemplo A8

Ácido 3,4-dimetoxi-β-(metoxicarbonil)-bencenbutanoico

Una solución de 58,0 g (0,205 mol) de ácido 4-[(3,4-dimetoxifenil]-3-(metoxicarbonil)-3-butenoico en 500 ml de metanol se hidrogenó en presencia de 3,0 g de platino al 10%/carbón activado hasta finalizar la absorción de hidrógeno a 5 bar de hidrógeno. Luego del procesamiento habitual se obtuvieron 26,0 g (48% del teórico) de cristales incoloros con Pf = 104-107°C

En forma correspondiente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula General N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	P.f.[°C]
HO	B26	OMe	del ácido 4-(2-naftil)-3-(metoxi-carbonil)-3-butenoico, H_2 y Pd-C en MeOH		X	0,85	

Ejemplo A9

Ácido 4-[(3,4-dimetoxi-fenil]-3-(metoxicarbonil)-3-butenoico

A una solución recién preparada de 4,6 g (0,2 mol) de sodio en 250 ml de metanol anhidro se agregaron 26,6 ml (0,2 mol) del éster dimetílico del ácido succínico y se agregó gota a gota luego de agitar durante una hora a temperatura ambiente una solución de 33,3 g (0,2 mol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 100 ml de metanol anhidro. Luego se hirvió a reflujo durante 6 horas, se eliminó el metanol al vacío y se mantuvo la preparación remanente durante 30 minutos a una temperatura de reacción de 80°C. La masa pastosa obtenida se mezció con 500 ml de agua, se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 20% y se extrajo exhaustivamente la mezcla resultante con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo reunidos a su vez fueron extraídos cinco veces con una solución acuosa de amoníaco al 5%. Los extractos amoniacales se acidificaron cuidadosamente con una solución acuosa de ácido cítrico al 20% y a continuación se extrajeron exhaustivamente con acetato de etilo. Estos extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente al vacío. El producto en bruto

(experimental cuantitativo) se continuó transformando sin purificación.

En forma correspondiente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula General N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f
ácido 4-(2-naftil)-3-(metoxicarbonil)-3-butenoico			de 2-naftaldehído, diéster metílico del ácido succínico y NaOMe en MeOH	65	X	0,8

Ejemplo A10

Éster metílico del ácido [1,4']Bipiperidinil-4-acético

Una solución de 0,669 g (2,024 mmol) del éster metílico del ácido 1'-fenilmetil-[1,4']bipiperidinil-4-acético en 20 ml de metanol se hidrogenó luego del agregado de 100 mg de paladio al 10% en carbón a una presión de 5 bar hasta finalizar la absorción del hidrógeno. Se eliminó el catalizador por filtración, se eliminó el solvente del filtrado, el residuo se mezció con 20 ml de THF, se filtró la solución formada y se evaporó nuevamente. El residuo se utilizó sin otra purificación. Aceite incoloro. Rendimiento: 490 mg (100% del teórico).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 241$

$(M+Na)^+ = 253$

En forma correspondiente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula General N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	P.f.[°C]
H	-	C5	de $PhCH_2$-C5, H_2 y Pd/C en MeOH	100	G	0,22	ESI: $(M+H)^+$ = 241; $(M+Na)^+$ = 253	aceite incoloro
H	-	C12	de $PhCH_2$-C12, H_2 y Pd/C en EtOH	98	D	0,17	ESI: $(M+H)^+$ = 284	cristales incoloros
H	-	C9	de $PhCH_2$-C9, H_2 y Pd/C en EtOH	78	O	0,1		aceite incoloro
H	-	C3	de $PhCH_2$-C3, H_2 y Pd/C en MeOH	99			ESI: $(M+H)^+$ = 284; $(M+Na)^+$ = 306	aceite incoloro

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	P.f.[°C]
H	-	C1	de $PhCH_2$-C1, H_2 y Pd/C en EtOH	97	M	0,38	ESI: $(M+H)^+$ = 256	
H	-	C14	de $PhCH_2$-C14, H_2 y Pd/C en MeOH	79	G	0,14	ESI: $(M+H)^+$ = 213	cristales incoloros
H	-	C16	de $PhCH_2$-C16, H_2 y Pd/C en MeOH	67	G	0,16	ESI: $(M+H)^+$ = 213	cristales incoloros
H	-	C19	de $PhCH_2$-C19, H_2 y Pd/C en MeOH	100	G	0,20	ESI: $(M+H)^+$ = 227	aceite incoloro
H	-	C22	de $PhCH_2$-C22, H_2 y Pd/C en MeOH	100	C	0,06	ESI: $(M+H)^+$ = 227	cristales incoloros
H	-	C26	de $PhCH_2$-C26, H_2 y Pd/C en MeOH	100				cristales incoloros
H	-	C28	de éster metílico del ácido 4-[(1-fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridildinil]-benzoico, H_2 y Pd/C en MeOH	70	S	0,4		cristales incoloros
H	-	C18	acetato, de $PhCH_2$-C18, H_2 y Pd/C en MeOH	88	G	0,20	ESI: $(M+H)^+$ = 227	aceite incoloro viscoso
H	-	C7	de $PhCH_2$-C7, H_2 y Pd/C en EtOH	92	O	0,15	ESI: $(M+H)^+$ = 241; $(M+Na)^+$ = 263	aceite incoloro
H	-	C50	de $PhCH_2$-C50, H_2 y $Pd(OH)_2$ (catalizador de Pearlman) en EtOH	100	KK	0,21	ESI: $(M+H)^+$ = 256	aceite incoloro viscoso

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	P.f.[°C]
éster etílico del ácido 4-metil-2-piperazin-carboxílico			de éster etílico del ácido 1-(fenilmetil)-4-metil-2-piperazincarboxílico, H_2 y $Pd(OH)_2$ (catalizador de Pearlman) en EtOH	99				aceite incoloro
H	-	C46	de $PhCH_2$-C46, H_2 y $Pd(OH)_2$ (catalizador de Pearlman) en EtOH	100	DD	0,24	ESI: $(M+H)^+$ = 256	aceite incoloro viscoso
H	-	C45	de $PhCH_2$-C45, H_2 y $Pd(OH)_2$ (catalizador de Pearlman) en EtOH	100	LL	0,1	ESI: $(M+H)^+$ = 256	aceite incoloro
éster etílico del ácido 2-piperazin-carboxílico -			de éster etílico del ácido 1,4-Bis-(fenilmetil)-2-piperazincarboxílico, H_2 y Pd/C 10% en EtOH	100	MM	0,2	ESI: $(M+H)^+$ = 159	

Ejemplo A11

Éster metílico del ácido 1'-(fenilmetil)-[1,4']bipiperidinil-4-acético

A una mezcla de 4,549 ml (24,54 mmol) de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona, 4,753 g (24,54 mmol) del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-Piperidinacético y 40 ml de THF se agregaron 4,0 ml de ácido acético glacial y 20 g de tamices moleculares de 3 Å, se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C y manteniendo esta temperatura, se agregaron pequeñas porciones en un período de 8 horas, totalizando 6,358 g (30,0 mmol) de acetoxiborohidruro de sodio. A continuación se agitó otras 16 horas a temperatura ambiente. Se alcalinizó el preparado con hidrógeno carbonato de sodio, se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo, se secaron los extractos unificados con sulfato de sodio y se cromatografió el residuo de la evaporación en gel de sílice utilizando al comienzo diclorometano/metanol 30/1, luego 20/1, finalmente 10/1 como eluyentes. El procesamiento adecuado de la fracción dio 1,804 g (22% del teórico) de un aceite de fácil movilidad, el que solidificó durante la noche formando cristales

incoloros. R_f =0,56 (FM B).

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 331.

En forma correspondiente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula General N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	P.f.[°C]
$PhCH_2$	-	C7 + C9	de 1-(fenilmetil)-piperazina, éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexan-carboxílico y $Na(CN)BH_3$/AcOH en MeOH con un pH 5-6; separación de ambos diastereómeros en gel de sílice, FM diclorometano/MeOH 30/1 v/v	cis: 14,7 + trans: 13,8 + cis / trans: 5,8	AA	cis: 0,40; trans: 0,30	cis: ESI: $(M+H)^+$ = 331; $(M+Na)^+$ = 353; trans: ESI: $(M+H)^+$ = 331	líquidos incoloros
$PhCH_2$		C3	de 1-(fenilmetil)-piperazina, éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-Oxo-1-piperidinacético y $Na(CN)BH_3$/AcOH en MeOH a pH 5-6	58	O	0,67	ESI: $(M+H)^+$ = 374; $(M+Na)^+$ = 396	cristales incoloros
4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-piperazina			de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-piperazina y $NaBH(OAc)_3$/AcOH en THF	100	D	0,60	ESI: $(M+H)^+$ = 360; $(M+Na)^+$ = 382; $(2M+Na)^+$ = 741	aceite incoloro
$PhCH_2$	-	C14	de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona, hidrocloruro del éster metílico de la L-prolina y $NaBH(OAc)_3$/AcOH en THF	51	G	0,50	ESI: $(M+H)^+$ = 303	aceite incoloro

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	P.f.[°C]
$PhCH_2$	-	C16	de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona, hidrocloruro del éster metílico de la D-prolina y $NaBH(OAc)_3$/AcOH en THF	54	G	0,50	ESI: $(M+H)^+$ = 303; $(M+Na)^+$ = 325	aceite incoloro
$PhCH_2$	-	C19	de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona, hidrocloruro del éster metílico de la L-homoprolina [Bachem] y $NaBH(OAc)_3$ en CH_2Cl_2	51	G	0,40	ESI: $(M+H)^+$ = 317; $(M+Na)^+$ = 339	aceite incoloro
$PhCH_2$	-	C18	de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona, hidrocloruro del éster metílico de la D-homoprolina [Bachem] y $NaBH(OAc)_3$ en CH_2Cl_2	57	G	0,40	ESI: $(M+H)^+$ = 317	aceite incoloro viscoso
$PhCH_2$	-	C50	de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona, éster etílico del ácido 4-metil-2-piperazincarboxílico y $NaBH(OAc)_3$ en THF	22	DD	0,84	ESI: $(M+H)^+$ = 346	'
$PhCH_2$	-	C46	de 1-metil-4-piperidinona, éster etílico del ácido 1-(fenilmetil)-2-piperazincarboxílico bis-(trifluoroacetato) y $NaBH(OAc)_3$ en THF	100	C	0,53	ESI: $(M+H)^+$ = 346	aceite incoloro

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	P.f.[°C]
$PhCH_3$	-	C45	de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona, éster etílico del ácido 1-metil-2-piperazincarboxílico bis-(trifluoroacetato) y $NaBH(OAc)_3$ en THF	100	C	0,41	$M^+ = 345$	aceite incoloro
Boc	-	C44	de 1-metil-4-piperidinona, éster etílico del ácido 4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-piperazincarboxílico bis-(trifluoroacetato) y $NaBH(OAc)_3$ en THF	57	C	0,46	ESI: $(M+H)^+ = 356$	aceite incoloro viscoso

Ejemplo A12

Éster etílico del ácido 4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1-piperazinacético

A una suspensión de 2,0 g (3,325 mmol) de tris-(trifluoracetato) de 1-(fenilmetil)-4-(1-piperazinil)-piperidina en 50 ml de diclorometano, se agregaron 3,5 ml (19,892 mmol) de DIEA y se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó 0,38 ml (3,365 mmol) del éster etílico del ácido bromoacético y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo agitando cuatro veces, cada vez con 50 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se obtuvo 0,70 g (61% del teórico) del producto buscado de R_f 0,63 (FM D) y

ESI-MS: $(M+H)^+ = 346$.

En forma correspondiente se obtuvo el siguiente compuesto de la Fórmula General N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	P.f.[°C]
$PhCH_2$	-	C12	de tris-(trifluoracetato) de 1-(fenilmetil)-4-(1-piperazinil)-piperidina, éster 1,1-dimetiletílico del ácido bromoacético y K_2CO_3 en CH_3CN	65	D	0,51	ESI: $(M+H)^+ = 374$; $(M+Na)^+ = 396$	cristales incoloros

Ejemplo A13

Tris-(trifluoracetato) de 1-(fenilmetil)-4-(1-piperazinil)-piperidina

Una mezcla de 77,6 g (0,216 mol) 4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-piperazina, 150 ml (1,941 mol) de ácido trifluoroacético y 450 ml de diclorometano, se hirvió durante 1 hora a reflujo y luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminaron los solventes por destilación, se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró por succión y se secó al aire. Se obtuvieron 119,0 g (92% del teórico) de cristales incoloros del R_f 0,20 (FM D) y

ESI-MS: $(M+H)^+ = 260$

En forma correspondiente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula General N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	P.f.[°C]
H	-	C29	de éster etílico del ácido 4-[[1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]-benzoico y TFA en CH_2Cl_2	89	BB	0,70		cristales incoloros
H	-	C44	de éster etílico del ácido 4-(1,1-dimetiletoxi-carbonil)-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazin-carboxílico y TFA en CH_2Cl_2	100	DD	0,11	$M^+ = 255$	aceite incoloro viscoso
éster etílico del ácido 1-(fenilmetil)-2-piperazin-carboxílico, bis-(trifluoracetato)			de éster etílico del ácido 4-(1,1-dimetiletoxi-carbonil)-1-(fenilmetil)-2-piperazin-carboxílico y TFA en CH_2Cl_2	100	AcOEt	0,00	ESI: $(M+H)^+ =$ 249	aceite incoloro
éster etílico del ácido 1-metil-2-piperazin-carboxílico, bis-(trifluoracetato)			de éster etílico del ácido 4-(1,1-dimetiletoxi-carbonil)-1-metil-2-piperazin-carboxílico y TFA en CH_2Cl_2	100	DD	0,16	ESI: $(M+H)^+ =$ 173	aceite incoloro viscoso

Ejemplo A14

Éster metílico del ácido 1'-(fenilmetil)-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico

A una solución de 1,0 g (3,307 mmol) del ácido 1'-(fenilmetil)-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico en 30 ml de DMF se agregaron 1,124 g (3,5 mmol) de TBTU y 1,0 ml de (7,175 mmol) de trietilamina, se agitó 20 minutos a temperatura ambiente, luego se agregaron 20 ml de metanol y se agitó otras 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó, el residuo se mezció con 50 ml de acetato de etilo y se filtró. Se concentró el filtrado, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando en primera instancia acetato de etilo, luego se usó acetato de etilo en una mezcla con hasta 5% de metanol en amoníaco conc. (9/1 v/v) para la elución. Se obtuvo 0,231 g (22% del teórico) de cristales incoloros del P.f. 84,7°C y Rf 0,73 (FM F).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 317$

Ejemplo A15

Hidrocloruro del éster metílico del ácido 3-(4-piperidinil)-benzoico

Una mezcla de 500 mg (2,069 mmol) de hidrocloruro del ácido 3-(4-piperidinil)-benzoico y 10 ml de solución metanólica saturada de cloruro de hidrógeno se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, el residuo se agitó con 3 ml de isopropanol, se filtró por succión, se lavó con éter dietílico y se secó a 60°C en un secador de ventilación forzada. Se obtuvieron 390 mg (74% del teórico) de cristales incoloros de R_f 0,34 (FM D).

IR (KBr): 1728 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+H)^+ = 220$;

$(M+Cl+HCl)^- = 290/292/294$ (Cl_2)

De modo correspondiente se obtuvieron los siguientes ésteres de la Fórmula general N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
H	-	C31	dihidrocloruro; de H-C38 [BAYER], MeOH y HCl	76	D	0,58	ESI: $(M+H)^+$ = 289; $(M+Cl+HCl)^-$ = 359/361/363 (Cl_2)	1722 (C=O)	cristales incoloros

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
$PhCH_2$	-	C41	de $PhCH_2$-C43, MeOH y HCl	52	D	0,66	ESI: $(M+H)^+$ = 318; $(M+Na)^+$ = 340; $(2M+Na)^+$ = 657		
hidrocloruro del éster metílico del ácido 2-aminotiazol-5-carboxílico			de ácido 2-aminotiazol-5-carboxílico, MeOH y HCl	100	D	0,59	ESI: $(M+H)^+$ = 159; $(M-H)^-$ = 157		
éster metílico del ácido 4-[1-(fenil-metil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-benzoico			de ácido 4-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-benzoico, MeOH y HCl	85			ESI: $(M+H)^+$ = 308	1707 (C=O)	

Ejemplo A16

Ácido 1'-(fenilmetil)-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico

A 15 ml de ácido sulfúrico conc. se agregaron en pequeñas porciones un total de 5,0 g (17,642 mmol) de 1'-(fenilmetil)-[1,4']bipiperidinil-4'-carbonitrilo. Luego de que el nitrilo había formado una solución, se continuó agitando otras 3 horas a temperatura ambiente, luego se agregaron 10 ml de agua y se hirvió la mezcla durante 15 horas a reflujo. El preparado enfriado se agregó mezclando a 50 ml de agua helada y se ajustó con amoníaco conc. a un valor de pH 7. El precipitado producido se filtró por succión, se lavó con poca cantidad de agua, se mezció con 10 ml de diclorometano, se filtró nuevamente por succión, luego se secó al vacío. Se obtuvieron 1,56 g (29% del teórico) de cristales incoloros de Rf 0,0 (FM DD).

ESI-MS: (M+H) = 303

Ejemplo A17

Éster etílico del ácido 3-(1-piperazinil)-benzoico

A una solución de 18,5 g (0,055 mol) del éster etílico del ácido 3-[4-(fenilmetoxicarbonil)-1-piperazinil]-benzoico en 30 ml de ácido acético glacial se agregaron gota a gota a temperatura ambiente 30 ml de una solución saturada de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial y se agitó otras 4 horas a temperatura

ambiente. A la mezcla se agregaron 300 ml de éter dietílico, el precipitato formado a continuación se filtró por succión, se lavó a fondo con éter dietílico y se secó al aire. Rendimiento: 17,8 g (82% del teórico). Cristales incoloros de P.f. 226°C (Z) y R_f 0,24 (FM EE).

$C_{13}H_{18}N_2O_2$*2 HBr (396,13)

Teór.: C 39,42 H 5,09 N 7,07 Br 40,34

Exper.: 39,27 5,06 7,15 40,35

Ejemplo A18

Éster etílico del ácido 3-[4-(fenilmetoxicarbonil)-1-piperazinil]-benzoico

A una solución de 26,0 g (0,08 mol) del éster etílico del ácido 3-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-benzoico en 260 ml de diclorometano, se agregó en un intervalo de 16 horas dos veces cada vez, 15,0 g (en conjunto 0,176 mol) de éster bencílico del ácido clorofórmico y se agitó en total durante 32 horas a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando diclorometano para la elución. Se obtuvieron 18,8 g (70% del teórico) de un aceite incoloro de R_f 0,67 (FM FF).

Ejemplo A19

Hidroyoduro del éster etílico del ácido 3-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-benzoico

Una mezcla de 53,6 g (0,2 mol) de hidrocloruro de la *N,N*-bis-(2-cloroetil)-bencenmetanamina, 40,2 g (0,2 mol) del éster etílico del ácido 3-aminobenzoico, 30,0 g (0,2 mol) de yoduro de sodio, 20,0 g de carbonato de sodio y 1 l de n-propanol, se hirvió durante 2 horas a reflujo. Se enfrió a 80°C, se agregaron lentamente otros 15 g de carbonato de sodio y se hirvió otras 2 horas a reflujo. Luego de enfriar a 80°C se agregó el carbonato de sodio restante de una cantidad total de 53,0 g (0,5 mol) y se mantuvo otra vez durante 2 horas a temperatura de reflujo. Se dejó enfriar, se eliminaron por filtración las sales insolubles y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se agregó a 200 ml de diclorometano, se lavó la solución de diclorometano dos veces, cada vez con 50 ml de ácido clorhídrico 1N, luego se evaporó. Del residuo restante resultaron luego de la recristalización de etanol 43,0 g (48% del teórico) de cristales incoloros de P.f. 180-182°C y R_f = 0,62 (FM GG).

Ejemplo A20

Ácido 4-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-benzoico

A una solución de 13,13 g (0,040 mol) 4-(4-bromofenil)-1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 190 ml de THF anhidro se agregó gota a gota bajo atmósfera de argón y manteniendo una temperatura de reacción de -70 hasta -60°C, 25,0 ml (0,04 mol)

de una solución 1,6 molar de *n*-butillitio en *n*-hexano. Al cabo de 30 minutos a -60°C se vertió el preparado agitando vigorosamente sobre 500 g de hielo seco finamente picado y se dejó que la mezcla alcanzara durante la noche temperatura ambiente. Se diluyó con 300 ml de éter dietílico y luego se extrajo dos veces con 100 ml de agua cada vez. Bajo enfriamento máximo, se ajustaron los extractos acuosos reunidos con ácido nítrico 2N a un valor de pH 7,5. Se filtró por succión el precipitado formado, se mezció con 50 ml de metanol caliente y luego de enfriado se filtró nuevamente por succión. Luego del secado en estufa se obtuvieron 8,3 g (71% del teórico) de cristales incoloros de R_f 0,5 (FM HH).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 294$

$(M-H)^- = 292$

Ejemplo A21

4-(4-Bromofenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinol

A una solución de 23,591 g (0,10 mol) de 1,4-dibromobenceno en 250 ml de THF anhidro se agregó gota a gota y manteniendo una temperatura de reacción de -60 a -50°C, 62,5 ml (0,1 mol) de una solución 1,6 molar de *n*-butillitio en *n*-hexano. Se agitó otros 20 minutos a la temperatura indicada, antes de agregar gota a gota una solución de 18,926 g (0,10 mol) de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona en 50 ml de THF anhidro. Se dejó calentar a temperatura ambiente, se continuó agitando durante la noche a esta temperatura, luego se agregó el preparado a agua helada y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos reunidos de acetato de etilo, se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se recristalizó de éter diisopropílico. Se obtuvieron 23,1 g (67% del teórico) de cristales incoloros de R_f 0,4 (FM BB).

Ejemplo A22

Éster etílico del ácido 4-[[1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]-benzoico

Una solución de 38,7 g (0,112 mol) de 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-4-[4-(etoxicarbonil)-fenilmetilen]-piperidina en 350 ml de acetato de etilo se hidrogenó en presencia de 4,62 g paladio sobre carbón al 10% hasta finalizar la absorción de hidrógeno a temperatura ambiente y una presión de 5 bar. Del procesamiento usual resultaron 35,8 g (92% del teórico) de un aceite incoloro, que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo A23

1-(1,1-Dimetiletoxicarbonil)-4-[4-(etoxicarbonil)-fenilmetilen]-piperidina

A una solución de 19,2 ml de (0,135 mol) diisopropilamina en 400 ml de THF anhidro se agregó gota a gota utilizando argón como gas de protección y manteniendo una temperatura de reacción de -20 hasta -10°C, 85,0 ml (0,136 mol) de una solución 1,6

molar de *n*-butillitio en *n*-hexano. Se mantuvo otros 20 minutos la temperatura indicada y luego se agregó goa gota una solución de 39,35 g (0,131 mol) del éster dietílico del ácido [4-(etoxicarbonil)fenil]-metanfosfónico en 100 ml de THF. Se agitó otros 20 minutos a una temperatura entre -20 y -10°C, luego se agregó gota a gota una solución de 28,1 g (0,131 mol) 1-(1,1-dimetiletoxi-carbonil)-4-piperidinona en 100 ml de THF y se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. El preparado se mezcló con agua helada, la mezcla resultante se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo, los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminaron los solventes. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice y se utilizó para elución éter de petróleo/acetato de etilo 7/1 v/v. Se obtuvieron 38,7 g (86% del teórico) de un aceite incoloro, que solidificó en presencia de éter de petróleo formando cristales incoloros.

Ejemplo A24

Éster dietílico del ácido [4-(etoxicarbonil)fenil]-metanfosfónico

En un dispositivo agitador se colocaron 55 ml de (0,316 mol) fosfito de trietilo y se precalentaron a una temperatura interior de 90°C. A ello se agregaron lentamente y en pequeñas porciones una suspensión de 60,0 g (0,247 mol) del éster etílico del ácido 4-(bromometil)-benzoico en 100 ml de diclorometano, donde el bromuro de etilo formado y el diclorometano en evaporación fueron eliminados continuamente por destilación. Luego de que la cantidad del bromuro de etilo formado se había reducido notoriamente, se aumentó lentamente la temperatura de reacción a 140°C y se mantuvo esta temperatura hasta finalizar la formación del bromuro de etilo (aprox. 2 horas). Se eliminó al vacío el excedente de fosfito de trietilo, el residuo se suspendió en poca cantidad de acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/éter de petróleo (gradiente 1/1 → 1/0 v/v) para la elución. Luego del procesamiento habitual se obtuvieron 56,3 g (76% del teórico) del compuesto del título anterior en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo A25

Éster etílico del ácido 4-[2-(4-piperidinil)etil]-benzoico

Una solución de 22,0 g (0,076 mol) del hidrocloruro del éster etílico del ácido 4-[2-(4-piridinil)vinil]-benzoico en 800 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 2 g de óxido de platino(IV) a 3,8 bar de presión de hidrógeno durante 8 horas. Se eliminaron el catalizador y los solventes, el residuo se agregó a ácido nítrico al 5% y se extrajo dos veces con 50 ml de éter dietílico cada vez. La fase acuosa se alcalinizó y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo reunidos se

lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto aceitoso obtenido (17,0 g, 86% del teórico) se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo A26

Hidrocloruro del éster etílico del ácido (*E*)-4-[2-(4-piridinil)vinil]-benzoico

A una suspensión de 1,87 g (78 mmol) de hidruro de sodio en 150 ml de THF se agregó gota a gota manteniendo una temperatura de reacción de -10 hasta 0°C una solución de 9,1 g (85,0 mmol) de 4-piridin-carboxaldehído y 25,0 g (83,3 mmol) del éster dietílico del ácido [4-(etoxicarbonil)fenil]-metanfosfónico en 150 ml de THF. La mezcla se agitó durante 35 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se repartió entre agua y éter dietílico, la fase etérea se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó a un volumen de aprox. 200 ml y se mezcló con solución etérea de cloruro de hidrógeno hasta finalizar la precipitación. Los cristales incoloros formados se filtraron por succión, se lavaron con éter dietílico y se secaron al aire. Rendimiento: 22,0 g (87% del teórico). P.f. 215-225°C.

Ejemplo A27

Éster metílico del ácido 2-(1-piperazinil)-tiazol-5-carboxílico

A una solución de 4,2 g (23,847 mmol) de éster metílico del ácido 2-clorotiazol-5-carboxílico en 5 ml de etanol se agregaron 10,0 g (116,09 mmol) de piperazina anhidra y se hirvió durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron a fondo con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. Se obtuvieron 1,8 g (34% del teórico) de cristales incoloros de R_f 0,44 (FM D).

Ejemplo A28

Éster metílico del ácido 2-clorotiazol-5-carboxílico

A una suspensión de 14,0 g (71,927 mmol) de clorhidrato del éster metílico del ácido 2-aminotiazol-5-carboxílico en 8 ml de ácido clorhídrico conc. se agregaron 20 g de hielo picado y se agregó gota a gota bajo enfriamiento máximo, una solución de 5,0 g (72,464 mmol) de nitrito de sodio en 30 ml de agua, donde la temperatura de reacción se mantuvo constantemente por debajo de 0°C. Al cabo de 30 minutos se agregaron 7,2 g (72,735 mmol) de cloruro de cobre(I), se agitó otra hora con enfriamiento y se dejó llegar en las siguientes 1½ horas lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo exhaustivamente con éter dietílico, los extractos reunidos se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se obtuvieron 4,3 g (34% del teórico) de un aceite incoloro de Rf = 0,94 (FM D), que se utilizó sin purificación adicional en los pasos subsiguientes.

MS: M^+ = 177/179 (Cl)

Ejemplo A29

Clorhidrato del éster metílico del ácido 2-(1-piperazinil)-tiazol-4-carboxílico

A una solución enfriada con hielo de 8,0 g (15,752 mmol) de éster metílico del ácido 2-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-tiazol-4-carboxílico en 60 ml de 1,2-dicloroetano se agregaron 4,0 ml de (35,973 mmol) de éster 1-cloroetílico del ácido clorofórmico, se agitó otros 20 minutos a 0°C y se hirvió durante la noche a reflujo, antes de eliminar los solventes por destilación. El residuo se mezció con 60 ml de metanol y se hirvió nuevamente 4 horas a reflujo. Los solventes se eliminaron al vacío, el residuo se trituró con 3 ml de metanol, luego se filtró por succión. Luego del secado en estufa de vacío se obtuvieron 2,5 g (60% del teórico) de cristales incoloros de R_f = 0,49 (FM D).

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 228;

$(M+Na)^+$ = 250

Ejemplo A30

Hidrobromuro del ácido 2-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-tiazol-4-carboxílico

A una solución de 18,0 g (76,482 mmol) de 1-(aminotiocarbonil)-4-(fenilmetil)-piperazina en 300 ml de etanol se agregaron 12,7 g (76,066 mmol) de ácido bromopirúvico y se hirvió durante 3 horas a reflujo. Se dejó reposar durante la noche, se eliminó por aspiración el producto sólido precipitado y se lavó con etanol. Luego del secado se obtuvieron 23,0 g (79% del teórico) de cristales incoloros de R_f 0,10 (FM D).

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 302;

$(M+Na)^+$ = 326

Ejemplo A31

1-(aminotiocarbonil)-4-(fenilmetil)-piperazina

A una solución enfriada con hielo de 19,08 g (108,25 mmol) de 1-(fenilmetil)-piperazina en 150 ml de diclorometano, se agregaron gota a gota 12,596 g (108,247 mmol) de isotiocianato de terbutilo, donde se mantuvo la temperatura de reacción inferior a +5°C. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se eliminaron los solventes y se hirvió el residuo restante durante 1½ horas con 100 ml de ácido clorhídrico conc. Luego de enfriar, se neutralizó bajo enfriamiento máximo con soda cáustica 12M y se extrajo exhaustivamente con diclorometano. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. Se obtuvieron 25,2 g (99% del teórico) de cristales color amarillo claro de R_f = 0,45 (FM D).

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 236;

$(M-H)^-$ = 234;

$(M+Na)^+ = 258$

Ejemplo A32

Éster etílico del ácido 4-metil-1-(fenilmetil)-2-piperazincarboxílico

A una mezcla de 15,12 g (31,739 mmol) del bis-(trifluoracetato) del éster etílico del ácido 1-(fenilmetil)-2-piperazincarboxílico , 20 ml de DIEA y 250 ml de THF se agregó gota a gota a temperatura ambiente una solución de 2,2 ml de (35,029 mmol) de yodometano, en 50 ml de THF y se agitó otras 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró, se evaporó el residuo al vacío y se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice utilizando FM II para eluir. Luego del procesamiento habitual de las fracciones adecuadas, se obtuvieron 2,43 g (29% del teórico) de un aceite incoloro, que se utilizó sin purificación adicional en los próximos pasos.

Análogamente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula general N-B-C:

N	B	C	Observaciones	Rdto. %	FM	R_f	MS	P.f.[°C]
éster etílico del ácido 4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-1-metil-2-piperazin-carboxílico			de éster etílico del ácido 4-(1,1-dimetiletoxi-carbonil)-2-piperazin-carboxílico, CH_3I y DIEA en THF	79	AcOEt	0,58	ESI: $(M+H)^+$ = 273	aceite incoloro
éster etílico del ácido 4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-1-(fenilmetil)-2-piperazin-carboxílico			de éster etílico del ácido 4-(1,1-dimetiletoxi-carbonil)-2-piperazin-carboxílico, $PhCH_2Br$ y DIEA en THF	90	NN	0,51	ESI: $(M+H)^+$ = 349	

Ejemplo A33

Éster etílico del ácido 4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-piperazincarboxílico

A una solución de 17,07 g (0,108 mol) del éster etílico del ácido 2-piperazincarboxílico en 400 ml de etanol se agregó gota a gota enfriando con hielo 22,0 g (0,101 mol) del éster ter-butílico del ácido pirocarbónico y se agitó otras 3 horas bajo enfriamiento máximo con hielo. Los solventes se eliminaron por destilación, al final al vacío, y el residuo restante se distribuyó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/etanol 95/5 v/v para

la elución. Experimental: 11,798 g (42% del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Ejemplo A34

Éster etílico del ácido 1,4-bis-(fenilmetil)-2-piperazincarboxílico

A una solución calentada a 40°C de 52,190 g (217,141 mmol) de *N,N'*-dibencletilendiamina y 60 ml de trietilamina en 165 ml de tolueno se agregó gota a gota agitando vigorosamente la solución de 56,441 g (217,141 mmol) del éster etílico del ácido 2,3-dibromopropénico en 55 ml de tolueno y se agitó otras 3 horas a una temperatura de baño de 80°C. Se dejó enfriar, se filtró, se lavaron los filtrados dos veces con 50 ml de agua cada vez, luego una vez con 100 ml de solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. Se obtuvieron 73,4 g (100% del teórico) de un aceite incoloro, viscoso de R_f 0,79 (FM MM), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 339$

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

Éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético (N° corr. 1)

Una mezcla de 954,048 mg (1,6 mmol) de 3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosina, 955,898 mg (1,6 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-piperidinil)-1-piperazin-acético, 802,75 mg (2,5 mmol) de TBTU, 216,208 mg (1,6 mmol) de HOBt, 2,4 ml de (14,02 mmol) de DIEA y 8 ml de mezcla de THF-DMF (5/3 v/v) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agregó mezclando a 50 ml de solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se purificó por cromatografía en columna el sólido precipitado en gel de sílice utilizando FM G para la elución. Luego del procesamiento habitual de los eluatos adecuados se obtuvieron 283 mg (21% del teórico) de un producto amorfo incoloro de R_f 0,39 (FM G).

IR (KBr): 3405(NH, OH); 1731 (C=O) cm^{-1}

ESI: $(M-H)^-$ = 830/832/834(Br_2);

$(M+Na)^+$ = 854/856/858(Br_2)

Análogamente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula general N-B-C:

Nº compuesto	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
3	N1	B1	C3	de N1-CO-B1-OH, H-C3, TBTU, HOBt y DIEA en THF	71	G	0,34	ESI: $(M-H)^-$ = 858/860/862 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 882/884/886 (Br_2)	1740 (C=O)	sustancia incolora amorfa
5	N1	B1	C5	de N1-CO-B1-OH, H-C5 * 2 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt y DIEA en THF	56	G	0,36	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 839/841/843 (Br_2)		sustancia incolora amorfa
7	N1	B1	C7	de N1-CO-B1-OH, H-C7, TBTU, HOBt y DIEA en THF	53	G	0,37	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+H)^+$ = 817/819/821 (Br2);$(M+Na)^+$ = 839/841/843 (Br_2)	3421 ancho (NH, OH); 1726 (C=O)	sustancia incolora amorfa
9	N1	B1	C9	de N1-CO-B1-OH, H-C9, TBTU, HOBt y DIEA en THF	46	G	0,40	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+H)^+$ = 817/819/821 (Br_2)		sustancia incolora amorfa
11	N1	B1	C11	de N1-CO-B1-OH, H-C11, TBTU, HOBt y DIEA en THF	51	G	0,32	ESI: $(M-H)^-$ = 830/832/834 (Br_2)	3317 ancho (NH, OH); 1738 (C=O)	sustancia incolora amorfa

Nº co-rri-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
12	N2	B2	C5	de N2-CO-B2-OH, H-C5, TBTU, HOBt y DIEA en THF	96	G	0,61	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834; $(M+HCO_2)^-$ = 874/876/878 (Br_2)	3377 ancho (NH, NH_2); 1734 (C=O)	sustancia incolora amorfa
14	N2	B2	C11	de N2-CO-B2-OH, H-C11, TBTU, HOBt y DIEA en THF	82	G	0,57	ESI: $(M+HCO_2)^-$ = 889/891/893 (Br_2)	3446 ancho (NH, NH_2); 1734 (C=O)	sustancia incolora amorfa
15	N1	B3	C1	de N1-CO-B3-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	26			ESI: $(M+H)^+$ = 766/768 (Br)	1669 (C=O)	
16	N1	B4	C1	de N1-CO-B4-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	24			ESI: $(M+H)^+$ = 742/744/746 (Cl_2)		
17	N1	B5	C1	de N1-CO-B5-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	37			ESI: $(M+H)^+$ = 816/818/820 (Br_2)		

Nº co-rri-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[ºC]
18	N1	B6	C1	de N1-CO-B6-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	26			ESI: $(M+Na)^+$ = 788/790 (Br)		
19	N1	B7	C1	de N1-CO-B7-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	18			ESI: $(M+Na)^+$ = 852/854/856 (Br_2)		
20	N1	B8	C1	de N1-CO-B8-OH, H-C1 * 3 CF_3CO_2H, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	13			ESI: $(M+H)^+$ = 708/710 (Cl)		
21	N1	B3	C11	de N1-CO-B3-OH, H-C11, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	26			ESI: $(M+Na)^+$ = 788/790 (Br)		
29	N1	B9	C12	de N1-CO-B9-OH, H-C12, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	40			ESI: $(M+H)^+$ = 724		

Nº co-rri-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[ºC]
30	N1	B10	C5	de N1-CO-B10-OH, H-C5, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	66	G	0,35	ESI: $(M+H)^+$ = 661	1662 (C=O)	sustancia incolora amorfa
31	N1	B10	C1	de N1-CO-B10-OH, H-C1, TBTU, HOBt y DIEA en DMF (Chemspeed)	22			ESI: $(M+H)^+$ = 676	1734, 1660 (C=O)	sustancia incolora amorfa
32	N1	B21	C1	de N1-CO-B21-OH, H-C1, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (10/1 v/v)	13			ESI: $(M-H)^-$ = 827/829/831 (Br_2); $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)	1670 (C=O)	sustancia incolora amorfa
33	N1	B2	C14	de N1-CO-B2-OH, H-C14, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	33	S	0,67	ESI: $(M+H)^+$ = 788/790/792 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 810/812/814 (Br_2)	3435, 3373 (NH, NH_2); 1734, 1668 (C=O)	184,6
34	N1	B1	C14	de N1-CO-B1-OH, H-C14, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	6	S	0,67	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2); $(M+H)^+$ = 789/791/793 (Br_2)	1653 (C=O)	141,9

Nº co-rri-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
37	N1	B2	C16	de N1-CO-B2-OH, H-C16, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	53	S	0,67	ESI: $(M+H)^+$ = 788/790/792 (Br_2)	3437 (NH, NH_2); 1653 (C=O)	cristales incoloros
38	N1	B1	C16	de N1-CO-B1-OH, H-C16, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	32	S	0,67	ESI: $(M+H)^+$ = 789/791/793 (Br_2)	3321 (NH, OH); 1662 (C=O)	cristales incoloros
41	N1	B2	C18	de N1-CO-B2-OH, H-C18 * AcOH, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	28	G	0,35	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		cristales incoloros
42	N1	B1	C18	de N1-CO-B1-OH, H-C18 * AcOH, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	35	G	0,47	ESI: $(M+H)^+$ = 803/805/807 (Br_2)		cristales incoloros
43	N1	B2	C19	de N1-CO-B2-OH, H-C19, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	52	Q	0,73	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 824/826/828 (Br_2)		cristales incoloros
44	N1	B1	C19	de N1-CO-B1-OH, H-C19, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	63	Q	0,72	ESI: $(M+H)^+$ = 803/805/807 (Br_2)		cristales incoloros

Nº co-mi-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
49	N1	B1	C22	de N1-CO-B1-OH, H-C22, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	49	G	0,44	ESI: $(M-H)^-$ = 801/803/805 (Br_2)		cristales incoloros
50	N1	B2	C22	de N1-CO-B2-OH, H-C22, TBTU y NEt_3 en THF/DMF (1/1 v/v)	70	G	0,65	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		cristales incoloros
55	N1	B1	C26	de N1-CO-B1-OH, H-C26, TBTU, HOBt y DIEA en THF	52	D	0,55	ESI: $(M-H)^-$ = 809/811/813 (Br_2)		cristales incoloros
56	N1	B1	C27	de N1-CO-B1-OH, H-C27 * 2 HBr, TBTU, HOBt y DIEA en THF	54	D	0,56	ESI: $(M-H)^-$ = 809/811/813 (Br_2)		cristales incoloros
57	N1	B1	C28	de N1-CO-B1-OH, H-C28, TBTU, HOBt y DIEA en THF	33	D	0,56	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2)		cristales incoloros
58	N1	B1	C29	de N1-CO-B1-OH, H-C29, TBTU, HOBt y DIEA en THF	32	D	0,57	ESI: $(M-H)^-$ = 822/824/826 (Br_2)		cristales incoloros
59	N1	B1	C30	de N1-CO-B1-OH, H-C30, TBTU, HOBt y DIEA en THF	25	D	0,68	ESI: $(M-H)^-$ = 836/838/840 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 860/862/864 (Br_2)	1716, 1662 (C=O)	cristales incoloros

Nº co-rri-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
60	N1	B1	C31	de N1-CO-B1-OH, H-C31 * 2 HCl, TBTU, HOBt y DIEA en THF	55	D	0,59	ESI: $(M-H)^-$ = 863/865/867 (Br_2)		cristales incoloros
61	N1	B1	C32	de N1-CO-B1-OH, H-C32 * HCl, TBTU, HOBt y DIEA en THF	45	D	0,59	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 818/820/822 (Br_2)		cristales incoloros
62	N2	B2	C26	de N2-CO-B2-OH, H-C26, TBTU, HOBt y DIEA en THF	62	D	0,81	ESI: $(M-H)^-$ = 822/824/826 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 846/848/850 (Br_2)		cristales incoloros
63	N2	B2	C27	de N2-CO-B2-OH, H-C27 * 2 HBr, TBTU, HOBt y DIEA en THF	65	D	0,79	ESI: $(M+Na)^+$ = 846/848/850 (Br_2)		cristales incoloros
64	N2	B2	C28	de N2-CO-B2-OH, H-C28, TBTU, HOBt y DIEA en THF	38	D	0,81	ESI: $(M-H)^-$ = 807/809/811 (Br_2)		cristales incoloros
65	N2	B2	C30	de N2-CO-B2-OH, H-C30, TBTU, HOBt y DIEA en THF	54	D	0,87	ESI: $(M+Na)^+$ = 873/875/877 (Br_2)		cristales incoloros
66	N2	B2	C31	de N2-CO-B2-OH, H-C31 * 2 HCl, TBTU, HOBt y DIEA en THF	50	D	0,85	ESI: $(M+Na)^+$ = 900/902/904 (Br_2)		cristales incoloros

Nº co-rri-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
67	N2	B2	C32	de N2-CO-B2-OH, H-C32 * HCl, TBTU, HOBt y DIEA en THF	52	D	0,88	ESI: $(M-H)^-$ = 807/809/811 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 831/833/835 (Br_2)	1723 (C=O)	cristales incoloros
83	N1	B1	C40	de N1-CO-B1-OH, H-C40, TBTU, HOBt y DIEA en THF	17	D	0,50	ESI: $(M-H)^-$ = 802/804/806 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 826/828/830 (Br_2)		cristales incoloros
84	N1	B1	C41	de N1-CO-B1-OH, H-C41 * HCl, TBTU, HOBt y DIEA en THF	82	D	0,41	ESI: $(M-H)^-$ = 802/804/806 (Br_2)		
87	N1	B2	C41	de N1-CO-B2-OH, H-C41 * HCl, TBTU, HOBt y DIEA en THF	75	D	0,62	ESI: $(M-H)^-$ = 801/803/805 (Br_2)		
88	N1	B2	C40	de N1-CO-B2-OH, H-C40, TBTU, HOBt y DIEA en THF	62	D	0,52	ESI: $(M+Na)^+$ = 825/827/829 (Br_2)		
93	N1	B2	C12	de N1-CO-B2-OH, H-C12, TBTU, HOBt y DIEA en THF	55	D	0,47	ESI: $(M-H)^-$ = 857/859/861 (Br_2); $(M+H)^+$ = 859/861/863 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 881/883/885 (Br_2)	1665 (C=O)	cristales incoloros

Nº co-mi-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
94	N2	B2	C12	de N2-CO-B2-OH, H-C12, TBTU, HOBt y DIEA en THF	65	D	0,49	ESI: $(M-H)^-$ = 871/873/875 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 895/897/899 (Br_2)		cristales incoloros
95	N1	B2	C1	de N1-CO-B2-OH, H-C1, TBTU, HOBt y DIEA en THF	57	D	0,66	ESI: $(M+H)^+$ = 831/833/835 (Br_2)	1665 (C=O)	cristales incoloros
96	N2	B2	C1	de N2-CO-B2-OH, H-C1, TBTU, HOBt y DIEA en THF	58	D	0,72	ESI: $(M-H)^-$ = 843/845/847 (Br_2); $(M+H)^+$ = 845/847/849 (Br_2)	1658 (C=O)	cristales incoloros
119	N1	B30	C1	de N1-CO-B30-OH, H-C1, TBTU, HOBt y DIEA en THF	50			ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		cristales incoloros
122	N1	B7	C14	de N1-CO-B7-OH, H-C14, TBTU y NEt_3 en DMF	26	II	0,44	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		sustancia incolora amorfa
123	N1	B8	C14	de N1-CO-B8-OH, H-C14, TBTU y NEt_3 en DMF	28	C	0,68	ESI: $(M+H)^+$ = 665/667 (Cl)		aceite alta viscosidad
124	N1	B7	C16	de N1-CO-B7-OH, H-C16, TBTU y NEt_3 en DMF	20	C	0,80	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		aceite alta viscosidad

Nº co-rri-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
125	N1	B8	C16	de N1-CO-B8-OH, H-C16, TBTU y NEt_3 en DMF	11	II	0,58	ESI: $(M+H)^+$ = 665/667 (Cl)		sustancia incolora amorfa
128	N1	B32	C45	de N1-CO-B32-OH, H-C45, TBTU, HOBt y NEt_3 en DMF	4	C	0,45	ESI: $(M+H)^+$ = 703		sustancia sólida incolora
129	N1	B30	C45	de N1-CO-B30-OH, H-C45, TBTU y DIEA en THF	19	C	0,72	ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		sustancia sólida incolora
130	N1	B30	C44	de N1-CO-B30-OH, H-C44, TBTU y DIEA en THF	18	C	0,81	ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		sustancia sólida incolora
131	N1	B21	C45	de N1-CO-B21-OH, H-C45, TBTU y DIEA en THF	14	C	0,67	ESI: $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)		sustancia sólida incolora
132	N1	B21	C44	de N1-CO-B21-OH, H-C44, TBTU y DIEA en THF	24	C	0,48	ESI: $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)		sustancia sólida incolora
133	N1	B30	C46	de N1-CO-B30-OH, H-C46, TBTU y DIEA en THF	16		0,55	ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		sustancia sólida incolora

Nº co-rri-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
138	N1	B2 1	C46	de N1-CO-B21-OH, H-C46, PyBroP y DIEA en THF	26	Q	0,65	ESI: $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)		sustancia sólida incolora
140	N1	B3 1	C44	de N1-CO-B31-OH, H-C44, PyBroP y DIEA en THF	22	Q	0,57	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)		sustancia sólida incolora
141	N1	B3 1	C46	de N1-CO-B31-OH, H-C46, PyBroP y DIEA en THF	15	Q	0,47	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)		sustancia sólida incolora
142	N1	B3 1	C45	de N1-CO-B31-OH, H-C45, PyBroP y DIEA en THF	11		0,59	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)		sustancia sólida incolora
148	N1	B3 2	C44	de N1-CO-B32-OH, H-C44, HATU y DIEA en THF	24	Q	0,50	ESI: $(M+H)^+$ = 703	1736, 1684, 1637 (C=O)	sustancia sólida incolora
149	N1	B3 2	C46	de N1-CO-B32-OH, H-C46, HATU y DIEA en THF	3	Q	0,50	M^+ = 702		sustancia sólida incolora
151	N1	B2 5	C45	de N1-CO-B25-OH, H-C45, TBTU y DIEA en THF	10		0,38	ESI: $(M+H)^+$ = 805/807/809 (Cl_2)		sustancia sólida incolora

Nº co-mi-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
152	N1	B30	C50	de N1-CO-B30-OH, H-C50, TBTU y DIEA en THF	21	G	0,28	ESI: $(M+H)^+$ = 815/817/819 (Br_2)		sustancia sólida incolora
153	N1	B21	C50	de N1-CO-B21-OH, H-C50, TBTU y DIEA en THF	34	G	0,36	ESI: $(M+H)^+$ = 829/831/833 (Br_2)	3439 (NH); 1738, 1666, 1639 (C=O)	sustancia sólida incolora
154	N1	B32	C50	de N1-CO-B32-OH, H-C50, TBTU y DIEA en THF	46	G	0,35	ESI: $(M+H)^+$ = 703	1736, 1660, 1628 (C=O)	sustancia sólida incolora
155	N1	B31	C50	de N1-CO-B31-OH, H-C50, TBTU y DIEA en THF	30	Q	0,66	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)	3458 (NH, NH_2); 1734 (C=O)	sustancia sólida incolora
156	N1	B25	C50	de N1-CO-B25-OH, H-C50, TBTU y DIEA en THF	29	Q	0,68	ESI: $(M+H)^+$ = 806/807/809/811 (Br_2, Cl)	3439 (NH); 1639 (C=O)	sustancia sólida incolora
162	N1	B5	C45	de N1-CO-B5-OH, H-C45, TBTU y DIEA en THF/DMF (3/1 v/v)	22	C	0,69	ESI: $(M+H)^+$ = 816/818/820 (Br_2)		sustancia sólida incolora
164	N1	B33	C5	de N1-CO-B33-OH, H-C5, TBTU y DIEA en THF	70	C	0,79	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		sustancia sólida incolora

Nº co-mi-da	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
166	N1	B7	C45	de N1-CO-B7-OH, H-C45, TBTU y DIEA en THF/DMF	25	C	0,69	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)	1738, 1660 (C=O)	sustancia sólida incolora
167	N1	B7	C50	de N1-CO-B7-OH, H-C50, TBTU y DIEA en THF/DMF	41	C	0,71	ESI: $(M+H)^+$ = 830/832/834 (Br_2)	1736, 1662 (C=O)	sustancia sólida incolora

Ejemplo 2

Ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-1-piperazin-acético (Nº corr. 2)

A la solución de 85,0 mg (0,102 mmol) del éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-1-piperazin-acético en 3,5 ml de metanol se agregó a temperatura ambiente 0,5 ml de soda cáustica acuosa 1M y se agitó la mezcla 1 hora a una temperatura de reacción de 40°C. Se eliminó el solvente al vacío y luego se neutralizó con enfriamiento máximo con hielo con el agregado de 0,5 ml de ácido clorhídrico 1M. Se dejó reposar 2 horas a temperatura ambiente, antes de recolectar los cristales precipitados. Las aguas madres se evaporaron nuevamente, el residuo se digirió para la eliminación de sales inorgánicas con algunas gotas de agua y se filtró luego de dejar en reposo durante dos horas. Los sólidos reunidos se secaron al vacío, se trituraron con éter dietílico, resultando 80,0 mg (97% del teórico) de cristales incoloros.

ESI-MS: $(M+Na)^+$ = 826/828/830 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 802/804/806 (Br_2)

En forma correspondiente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula General N-B-C:

Nº co-rri-da	N	B	C	Observacio-nes	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
4	N1	B1	C4	de N1-CO-B1-C3 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	88		0,02	ESI: $(M-H)^-$ = 802/804/806 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 826/828/830 (Br_2)		cristales incoloros
6	N1	B1	C6	de N1-CO-B1-C5 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	88		0,02	ESI: $(M-H)^-$ = 801/803/805 (Br_2); $(M+H)^+$ = 803/805/807 (Br2); $(M+Na)^+$ = 825/827/829 (Br_2)	3420 (NH, OH), 1734, 1653 (C=O)	cristales incoloros
8	N1	B1	C8	de N1-CO-B1-C7 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	96	G	0,02	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 811/813/815 (Br_2)	3420 (NH, OH), 1709, 1653 (C=O)	cristales incoloros
10	N1	B1	C10	de N1-CO-B1-C9 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	72	G	0,03	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 811/813/815 (Br_2)	3413 (NH, OH), 1707, 1653 (C=O)	cristales incoloros
13	N2	B2	C6	de N2-CO-B2-C5 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	78	G	0,04	ESI: $(M-H)^-$ = 814/816/818 (Br_2); $(M+H)^+$ = 816/818/820 (Br2); $(M+HCO_2)^-$ = 859/861/863 (Br_2)	3431 (NH, NH_2); 1653 (C=O)	cristales incoloros

Nº co-rri-da	N	B	C	Observacio-nes	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
22	N1	B3	C2	de N1-CO-B3-C1 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	97			ESI: $(M+H)^+$ = 738/740 (Br)	3425 (NH), 1659, 1632 (C=O)	cristales incoloros
23	N1	B4	C2	de N1-CO-B4-C1 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	99			ESI: $(M+Cl)^-$ = 748/750/752/754 (Cl_2); $(M+Na)^+$ = 736/738/740 (Cl_2)	3419 (NH), 1655, 1628 (C=O)	cristales incoloros
24	N1	B5	C2	de N1-CO-B5-C1 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	98			ESI: $(M+Cl)^-$ = 822/824/826/828 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 810/812/814 (Br_2)	3419 (NH), 1655, 1635 (C=O)	cristales incoloros
25	N1	B6	C2	de N1-CO-B6-C1 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	98			ESI: $(M+Cl)^-$ = 772/774/776 (Br); $(M+Na)^+$ = 760/762 (Br)	3427 (NH), 1630 (C=O)	cristales incoloros
26	N1	B7	C2	de N1-CO-B7-C1 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	99			ESI: $(M+Cl)^-$ = 836/838/840/842 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 824/826/828 (Br_2)	3419 (NH), 1655, 1635 (C=O)	cristales incoloros
27	N1	B8	C2	de N1-CO-B8-C1 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	89			ESI: $(M+Cl)^-$ = 714/716/718 (Cl); $(M+Na)^+$ = 702/704 (Cl)	3419 (NH), 1655, 1635 (C=O)	cristales incoloros

Nº co-mi-da	N	B	C	Observacio-nes	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
28	N1	B3	C4	de N1-CO-B3-C11 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	97			ESI: $(M+Cl)^-$ = 772/774/776 (Br); $(M+Na)^+$ = 760/762 (Br)	3416 (NH), 1655, 1635 (C=O)	cristales incoloros
35	N1	B2	C15	de N1-CO-B2-C14 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	78	T	0,46	ESI:$(M+Na)^+$ = 796/798/800 (Br_2)	3339 (NH, NH_2); 1653 (C=O)	cristales incoloros
36	N1	B1	C15	de N1-CO-B1-C14 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	78		0,42	ESI: $(M-H)^-$ = 773/775/779 (Br_2); $(M+H)^+$ = 775/777/779 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 797/799/801 (Br_2)		cristales incoloros
39	N1	B2	C17	de N1-CO-B2-C16 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	76	T	0,46	ESI: $(M-H)^-$ = 772/774/776 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 798/798/800 (Br_2)	3429 (NH, NH_2); 1653 (C=O)	cristales incoloros
40	N1	B1	C17	de N1-CO-B1-C16 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	70	T	0,42	ESI: $(M-H)^-$ = 773/775/777 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 797/799/801 (Br_2)	3420 (NH, OH); 1653 (C=O)	cristales incoloros

Nº co-rri-da	N	B	C	Observacio-nes	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
45	N1	B2	C20	de N1-CO-B2-C18 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	96			ESI: $(M-H)^-$ = 786/788/790 (Br_2)		cristales incoloros
46	N1	B1	C20	de N1-CO-B1-C18 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	97			ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		cristales incoloros
47	N1	B1	C21	de N1-CO-B1-C19 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	86			ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		cristales incoloros
48	N1	B2	C21	de N1-CO-B2-C19 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	2			ESI: $(M-H)^-$ = 786/788/790 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 810/812/814 (Br_2)		cristales incoloros
51	N1	B1	C23	de N1-CO-B1-C22 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	12			ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		sustancia incolora amorfa
52	N1	B2	C23	de N1-CO-B2-C22 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	14			ESI: $(M+H)^+$ = 788/790/792 (Br_2)		sustancia incolora amorfa

Nº co-rri-da	N	B	C	Observacio-nes	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
53	N1	B10	C6	de N1-CO-B10-C5 con LiOH 1M ac., luego ácido cítrico ac.	36			ESI: $(M+H)^+$ = 647		sustancia incolora amorfa
54	N1	B10	C2	de N1-CO-B10-C1 con LiOH 1M ac., luego ácido cítrico ac.	21			ESI: $(M+H)^+$ = 648	1711, 1639 (C=O)	cristales incoloros
68	N1	B1	C33	de N1-CO-B1-C26 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	77	I	0,51	ESI: $(M-H)^-$ = 781/783/785 (Br_2)	1655 (C=O)	cristales incoloros
69	N1	B1	C34	de N1-CO-B1-C27 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	75	I	0,50	ESI: $(M-H)^-$ = 781/783/785 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 805/807/809 (Br_2)	1637 (C=O)	cristales incoloros
70	N1	B1	C35	de N1-CO-B1-C28 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	82	I	0,52	ESI: $(M-H)^-$ = 780/782/784 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 804/806/808 (Br_2)		cristales incoloros

Nº co-mi-da	N	B	C	Observacio-nes	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
71	N1	B1	C36	de N1-CO-B1-C29 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	76	I	0,54	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 818/820/822 (Br_2)	1658 (C=O)	cristales incoloros
72	N1	B1	C37	de N1-CO-B1-C30 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	75	I	0,53	ESI: $(M-H)^-$ = 808/810/812 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 832/834/836 (Br_2)	1707, 1659 (C=O)	cristales incoloros
73	N1	B1	C38	de N1-CO-B1-C31 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	73	I	0,47	ESI: $(M-H)^-$ = 849/851/853 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 873/875/877 (Br_2)		cristales incoloros
74	N1	B1	C39	de N1-CO-B1-C32 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	68	I	0,49	ESI: $(M-H)^-$ = 780/782/784 (Br_2)	1711, 1657 (C=O)	cristales incoloros
75	N2	B2	C33	de N2-CO-B2-C26 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	82	I	0,55	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 818/820/822 (Br_2)		cristales incoloros
76	N2	B2	C34	de N2-CO-B2-C27 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	76	I	0,54	ESI: $(M-H)^-$ = 794/796/798 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 818/820/822 (Br_2)	1709, 1637 (C=O)	cristales incoloros

Nº corrida	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
77	N2	B2	C35	de N2-CO-B2-C28 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	76	I	0,54	ESI: $(M-H)^-$ = 793/795/797 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 817/819/821 (Br_2)	1657 (C=O)	cristales incoloros
78	N2	B2	C37	de N2-CO-B2-C30 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	86	I	0,56	ESI: $(M-H)^-$ = 821/823/825 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 845/847/849 (Br_2)		cristales incoloros
79	N2	B2	C38	de N2-CO-B2-C31 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	77	I	0,56	ESI: $(M-H)^-$ = 862/864/866 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 886/888/890 (Br_2)		cristales incoloros
80	N2	B2	C39	de N2-CO-B2-C32 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	71	I	0,57	ESI: $(M-H)^-$ = 793/795/797 (Br_2)	1711 (C=O)	cristales incoloros
82	N2	B11	C2	de N2-CO-B11-C1 con aq. 0,1M LiOH, luego aq. 0,1M HCl	83			ESI: $(M+H)^+$ = 696		sustancia incolora amorfa
85	N1	B1	C42	de N1-CO-B1-C40 con aq. 0,1M LiOH, luego aq. 0,1M HCl	97	O	0,12	ESI: $(M-H)^-$ = 788/790/792 (Br_2)		cristales incoloros

Nº co-rri-da	N	B	C	Observacio-nes	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
88	N1	B1	C43	de N1-CO-B1-C41 con aq. 0,1M LiOH, luego aq. 0,1M HCl	82	O	0,16	ESI: $(M-H)^-$ = 788/790/792 (Br_2)		cristales incoloros
89	N1	B2	C43	de N1-CO-B2-C41 con aq. 0,1M LiOH, luego aq. 0,1M HCl	76	D	0,15	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		cristales incoloros
90	N1	B2	C42	de N1-CO-B2-C40 con aq. 0,1M LiOH, luego aq. 0,1M HCl	86	D	0,16	ESI: $(M-H)^-$ = 787/789/791 (Br_2)		cristales incoloros
91	N1	B2	C4	de N1-CO-B2-C11 con aq. 0,1M LiOH, luego aq. 0,1M HCl	86	M	0,24	ESI: $(M-H)^-$ = 801/803/805 (Br_2); $(M+H)^+$ = 803/805/807 (Br_2)	1653 (C=O)	cristales incoloros
92	N2	B2	C4	de N2-CO-B2-C11 con aq. 0,1M LiOH, luego aq. 0,1M HCl	89	M	0,31	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 839/841/843 (Br_2)		cristales incoloros
97	N1	B2	C2	de N1-CO-B2-C1 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	61	D	0,06	ESI: $(M-H)^-$ = 801803/805 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 825/827/829 (Br_2)	1653 (C=O)	cristales incoloros

Nº co-rri-da	N	B	C	Observacio-nes	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
98	N2	B2	C2	de N2-CO-B2-C1 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	73	D	0,05	ESI: $(M-H)^-$ = 815/817/819 (Br_2); $(M+H)^+$ = 817/819/821 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 839/841/843 (Br_2)		cristales incoloros
120	N1	B30	C2	de N1-CO-B30-C1 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	40			ESI: $(M-H)^-$ = 785/787/789 (Br_2); $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		sustancia incolora amorfa
121	N1	B30	C4	de N1-CO-B30-C11 con NaOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	48			ESI: $(M-H)^-$ = 785/787/789 (Br_2); $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		sustancia incolora amorfa
126	N1	B7	C15	de N1-CO-B7-C14 con LIOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	77	C	0,00	ESI: $(M+H)^+$ = 773/775/777 (Br_2)		sustancia sólida incolora
127	N1	B8	C15	de N1-CO-B8-C14 con LIOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	100	C	0,00	ESI: $(M+H)^+$ = 851/857 (Cl)		sustancia sólida incolora

Nº comida	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
134	N1	B30	C47	de N1-CO-B30-C45 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	68	KK	0,25	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		sustancia sólida incolora
135	N1	B30	C48	de N1-CO-B30-C44 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	29	KK	0,14	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		sustancia sólida incolora
136	N1	B30	C49	de N1-CO-B30-C46 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	78	KK	0,10	ESI: $(M-H)^-$ = 785/787/789 (Br_2)		sustancia sólida incolora
137	N1	B21	C47	de N1-CO-B21-C45 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	81	KK	0,24	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		sustancia sólida incolora
139	N1	B21	C48	de N1-CO-B21-C44 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	51	KK	0,11	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		sustancia sólida incolora
143	N1	B31	C48	de N1-CO-B31-C44 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	74	KK	0,11	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		sustancia sólida incolora

Nº co-rri-da	N	B	C	Observacio-nes	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
145	N1	B31	C47	de N1-CO-B31-C45 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	72	KK	0,23	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		sustancia sólida incolora
146	N1	B31	C49	de N1-CO-B31-C46 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	62	KK	0,07	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		sustancia sólida incolora
147	N1	B21	C49	de N1-CO-B21-C46 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	92	KK	0,08	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		sustancia sólida incolora
150	N1	B32	C47	de N1-CO-B32-C45 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	17	KK	0,14	ESI: $(M+H)^+$ = 675		sustancia sólida incolora
157	N1	B21	C51	de N1-CO-B21-C50 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	75	Q	0,35	ESI: $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)		sustancia incolora amorfa
158	N1	B32	C51	de N1-CO-B32-C50 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	20	KK	0,13	ESI: $(M-H)^-$ = 673; $(M+H)^+$ = 675		sustancia incolora amorfa

Nº comida	N	B	C	Observaciones	Rto. %	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	P.f.[°C]
159	N1	B31	C51	de N1-CO-B31-C50 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	91	OO	0,60	ESI: $(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)		sustancia incolora amorfa
160	N1	B25	C51	de N1-CO-B25-C50 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	82	Q	0,25	ESI: $(M+H)^+$ = 777/779/781/783 ($BrCl_2$)		sustancia incolora amorfa
161	N1	B30	C51	de N1-CO-B30-C50 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	73	Q	0,32	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		sustancia incolora amorfa
163	N1	B25	C47	de N1-CO-B25-C45 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	90	KK	0,17	ESI: $(M+H)^+$ = 777/779/781/783 ($BrCl_2$)		sustancia incolora amorfa
165	N1	B33	C8	de N1-CO-B33-C5 con LiOH 1M ac., luego HCl 1M ac.	78	KK	0,16	ESI: $(M+H)^+$ = 787/789/791 (Br_2)		sustancia sólida incolora

Ejemplo 3

Éster etílico del ácido 4-{1-[3-(1-naftil)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-alanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético (Nº corr. 81)

Una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 380,0 mg (0,84 mmol) de éster etílico del ácido 4-{1-[3-(1-naftil)-D-alanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético se agregó gota a gota en un período de 40 minutos a una suspensión enfriada a -5°C y agitada de 149,356 mg

(0,91 mmol) de CDT en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 hora a –5 C y 1 hora a temperatura ambiente y se mezció con la suspensión de 206,075 mg (0,84 mmol) de 3-(4-piperidinil)-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona en 10 ml de DMF. Para obtener una mezcla homogénea, el tetrahidrofurano se destiló a presión nromal, se agregaron nuevamente 15 ml de DMF y luego la mezcla se calentó durante 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó cromatográficamente utilizando un método de gradientes desarrollado en el lugar mediante mezclas de diclorometanò, metanol y amoníaco conc. en gel de sílice, se trituraron las fracciones correspondientes con éter y se filtró por succión (450,0 mg; 74% del teórico) y se secó.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 724$

Ejemplo 4

Ácido (*R,S*)-4-[1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-piperazinacético (Nº corr. 99)

Esta y las síntesis siguientes fueron realizadas por el dispositivo automático de síntesis Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Suiza).

Preparado:

AGV 1: 118,862 mg (0,200 mmol) del ácido (*R,S*)-2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-4-oxobutanoico en 3 ml de THF;

AGV 2: 51,073 mg (0,200 mmol) del éster etílico del ácido 4-(4-piperidinil)-1-piperazinacético en 2 ml de THF;

AGV 3: 64,220 mg (0,200 mmol) de TBTU en 2 ml de DMF;

AGV 4: 1,00 ml de (1,00 mmol) de trietilamina;

AGV 5: 1,00 ml de soda cáustica 4M;

AGV 6: 1,00 ml de ácido clorhídrico 4M;

AGV 7: 6 ml de THF.

Los preparados AGV 1 a 4 fueron posicionados en forma correspondiente, luego fueron pipetearon en conjunto por el robot y se agitaron durante 8 horas a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se evaporaron, se mezclaron con 7 ml de acetato de etilo cada vez, las soluciones formadas se lavaron en cada caso con 10 ml de solución acuosa de carbonato de potasio al 10% y con 6 ml de agua y se liberaron nuevamente del solvente. Los residuos se disolvieron en cada caso en AGV 7 y se agitaron luego del

agregado de AGV 5 durante seis horas a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se neutralizaron en cada caso mediante el agregado de AGV 6, luego se evaporaron. El residuo obtenido se disolvión en 1,9 ml de DMF y se colocó en una placa de microtitulación. Las muestras se separaron en cada caso en un equipo de HPLC-MS ((Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems for HPLC and LC/MS), los productos en cuestión se recolectaron según su masa. Los productos finales se liofilizaron.

Rendimiento: 26,0 mg (15% del teórico).

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 800/802/804 (Br_2)

$(M+H)^+$ = 802/804/806 (Br_2)

Análogamente se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula general N-B-C:

Nº corrida	N	B	C	Observaciones	Rdto. %	MS
100	N1	B12	C2	Acoplamiento de N1-CO-B12-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	8	ESI: $(M-H)^-$ = 803/805/807 (Br_2); $(M+H)^+$ = 805/807/809 (Br_2)
101	N5	B13	C2	Acoplamiento de N5-CO-B13-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	6	ESI: $(M+H)^+$ = 682
102	N1	B14	C2	Acoplamiento de N1-CO-B14-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	6	ESI: $(M+H)^+$ = 767
103	N1	B15	C2	Acoplamiento de N1-CO-B15-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	6	ESI: $(M+H)^+$ = 673
104	N1	B16	C2	Acoplamiento de N1-CO-B16-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	6	ESI: $(M-H)^-$ = 735/737 (Br); $(M+H)^+$ = 737/739 (Br)
105	N1	B17	C2	Acoplamiento de N1-CO-B17-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	10	ESI: $(M+H)^+$ = 699
106	N1	B18	C2	Acoplamiento de N1-CO-B18-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	4	ESI: $(M+H)^+$ = 689

Nº corrida	N	B	C	Observaciones	Rdto. %	MS
107	N1	B19	C2	Acoplamiento de N1-CO-B19-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	4	ESI: $(M-H)^-$ = 712/714/716 (Cl_2); $(M+H)^+$ = 714/716/718 (Cl_2)
108	N1	B20	C2	Acoplamiento de N1-CO-B20-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	4	ESI: $(M+H)^+$ = 767
109	N1	B21	C2	Acoplamiento de N1-CO-B21-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	13	ESI: $(M-H)^-$ = 799/801/803 (Br_2); $(M+H)^+$ = 801/803/805 (Br_2)
110	N1	B22	C2	Acoplamiento de N1-CO-B22-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	4	ESI: $(M+H)^+$ = 865/867/869/871 (Br_3)
111	N1	B23	C2	Acoplamiento de N1-CO-B23-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	12	ESI: $(M+H)^+$ = 691
112	N1	B24	C2	Acoplamiento de N1-CO-B24-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	2	ESI: $(M+H)^+$ = 699/701/703 (Cl_2)
113	N1	B25	C2	Acoplamiento de N1-CO-B25-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	4	ESI: $(M+H)^+$ = 777/779/781 (Br, Cl_2)
114	N1	B26	C2	Acoplamiento de N1-CO-B26-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	3	ESI: $(M+H)^+$ = 681
115	N1	B27	C2	Acoplamiento de N1-CO-B27-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	4	ESI: $(M-H)^-$ = 671; $(M+H)^+$ = 673
116	N1	B28	C2	Acoplamiento de N1-CO-B28-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	4	ESI: $(M+H)^+$ = 685
117	N6	B21	C2	Acoplamiento de N6-CO-B21-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	3	ESI: $(M+H)^+$ = 837/839/841 (Br_2)

Nº co-rrida	N	B	C	Observaciones	Rdto. %	MS
118	N1	B29	C2	Acoplamiento de N1-CO-B29-OH con H-C1 y posterior saponificación con NaOH ac.	4	ESI: $(M+H)^+$ = 699/701/703 (Cl_2)

Los ejemplos indicados a continuación describen la preparación de formas de presentación farmacéuticas que contienen como principio activo cualquier compuesto de Fórmula general (I):

Ejemplo I

Cápsulas para la inhalación de polvo con 1 mg de principio activo

Composición:

1 cápsula para la inhalación de polvo contiene:

principio activo	1,0 mg
lactosa	20,0 mg
cápsulas de gelatina dura	50,0 mg
	71,0 mg

Procedimiento de preparación:

El principio activo se muele a un tamaño de grano requerido para inhalar. El principio activo molido se mezcla en forma homogénea con lactosa. La mezcla se envasa en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo II

Solución inhalatoria para Respimat® con 1 mg de principio activo

Composición:

1 disparo contiene:

principio activo	1,0 mg
cloruro de benzalconio	0,002 mg
edetato disódico	0,0075 mg
agua purificada c.s.p.	15,0 µl

Procedimiento de preparación:

El principio activo y el cloruro de benzalconio se disuelven en agua y se envasan en cartuchos Respimat®.

Ejemplo III

Solución inhalatoria para atomizadores con 1 mg de principio activo

Composición:

1 frasquito contiene:

principio activo 0,1 g
cloruro de sodio 0,18 g
cloruro de benzalconio 0,002 g
agua purificada c.s.p. 20,0 ml

Procedimiento de preparación:

El principio activo, el cloruro de sodio y el cloruro de benzalconio se disuelven en agua.

Ejemplo IV

Aerosol dosificador con gas propelente con 1 mg de principio activo

Composición:

1 disparo contiene:

principio activo 1,0 mg
lecitina 0,1%
gas propelente c.s.p. 50,0 µl

Procedimiento de preparación:

El principio activo micronizado se suspende homogéneamente en la mezcla de lecitina y gas propelente. La suspensión se envasa en un envase a presión con válvula dosificadora.

Ejemplo V

Spray nasal con 1 mg de principio activo

Composición:

principio activo 1,0 mg
cloruro de sodio 0,9 mg
cloruro de benzalconio 0,025 mg
edetato disódico 0,05 mg
agua purificada c.s.p. 0,1 ml

Procedimiento de preparación:

El principio activo y los excipientes se disuelven en agua y se envasan en un frasco correspondiente.

Ejemplo VI

Solución inyectable con 5 mg de sustancia activa por 5 ml

Composición:

sustancia activa 5 mg
glucosa 250 mg
albúmina de suero humano 10 mg

glicofurol	250 mg
agua para inyectables c.s.p.	5 ml

Preparación:

Disolver el glicofurol y la glucosa en agua para inyectables (Wfi); agregar albúmina de suero humano; disolver el principio activo con calentamiento; completar con Wfi al volumen completo del preparado; envasar en ampollas bajo atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo VII

Solución inyectable con 100 mg de sustancia activa por 20 ml

Composición:

sustancia activa	100 mg
Dihidrogenofosfato de monopotasio = KH_2PO_4	12 mg
Hidrogenofosfato de disodio = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2 mg
cloruro de sodio	180 mg
albúmina de suero humano	50 mg
polisorbato 80	20 mg
agua para inyectables c.s.p.	20 ml

Preparación:

Disolver el polisorbato 80, el cloruro de sodio, el dihidrogenofosfato de monopotasio y el hidrogenofosfato de disodio en agua para inyectables (Wfi); agregar albúmina de suero humano; disolver el principio activo con calentamiento; completar con Wfi al volumen completo del preparado; envasar en ampollas.

Ejemplo VIII

Liofilizado con 10 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	10 mg
manitol	300 mg
albúmina de suero humano	20 mg

Preparación:

Disolver el manitol en agua para inyectables (Wfi); agregar albúmina de suero humano; disolver el principio activo con calentamiento; completar con Wfi al volumen completo del preparado; envasar en viales, liofilizar.

Diluyente para liofilización:

polisorbato 80 = Tween 80	20 mg
manitol	200 mg
agua para inyectables c.s.p.	10 ml

Preparación:

Disolver el polisorbato 80 y el manitol en agua para inyectables (WfI); envasar en ampollas.

Ejemplo IX

Comprimidos con 20 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	20 mg
lactosa	120 mg
almidón de maíz	40 mg
estearato de magnesio	2 mg
Povidona K 25	18 mg

Preparación:

Mezclar en forma homógenea la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz, granular con una solución acuosa de Povidona; mezclar con el estearato de magnesio; prensar en una prensa para comprimidos; peso del comprimido: 200 mg.

Ejemplo X

Cápsulas con 20 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	20 mg
almidón de maíz	80 mg
ácido silícico de alta dispersión	5 mg
estearato de magnesio	2,5 mg

Preparación:

Mezclar en forma homógenea la sustancia activa, el almidón de maíz y el ácido silícico; mezclar con el estearato de magnesio; envasar la mezcla en una máquina envasadora de cápsulas en cápsulas de gelatina dura tamaño 3.

Ejemplo XI

Supositorios con 50 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	50 mg
grasa sólida (Adeps solidus) c.s. p.	1700 mg

Preparación:

Disolver la grasa sólida a aprox. 38°C; dispersar en forma homógenea la sustancia activa molida, en la grasa sólida fundida; luego de enfriar a aprox. 35°C, verter en moldes preenfriados.

Ejemplo XII

Solución inyectable con 10 mg de sustancia activa por 1 ml

Composición:

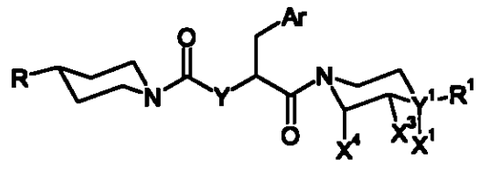
sustancia activa	10 mg
Manitol	50 mg
albúmina de suero humano	10 mg
agua para inyectables c.s.p.	1 ml

Preparación:

Disolver el manitol en agua para inyectables (Wfi); agregar albúmina de suero humano; disolver el principio activo con calentamiento; completar con Wfi al volumen completo del preparado; envasar en viales bajo atmósfera de nitrógeno.

REIVINDICACIONES

1. Ácidos carboxílicos y ésteres de la Fórmula general



(I),

en la cual

R representa un heterocicio diaza, triaza o S,S-dióxido-tiadiaza no saturado simple de 5 a 7 miembros,

donde los heterocicios anteriormente mencionados están unidos a través de un átomo de nitrógeno y

se caracterizan por un grupo carbonilo o sulfonilo flanqueado en cada caso por dos átomos de nitrógeno,

pueden estar sustituidos en uno o dos átomos de carbono en cada caso con un grupo alquilo, fenilo, piridinilo, tienilo o 1,3-tiazolilo, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

y donde el doble enlace de uno de los heterocicios no saturados citados anteriormente puede estar condensado con un anillo fenilo, piridina o quinolina,

donde los grupos alquilo, fenilo, piridinilo, tienilo o 1,3-tiazolilo contenidos en R, así como los heterocicios condensados con un anillo fenilo, piridina o quinolina pueden estar adicionalmente mono-, di- o trisustituidos en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, nitro, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, fenilo, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, carboxi, dialquilamino, hidroxi, amino, acetilamino, propionilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Ar significa un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tetrahidro-1-naftilo, tetrahidro-2-naftilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indol-3-ilo, 1-formil-1*H*-indol-3-ilo, 4-imidazolilo, 1-metil-4-imidazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tiazolilo, 1*H*-indazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indazol-3-ilo, benzo[b]furilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, piridinilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

donde los radicales aromáticos y heteroaromáticos previamente mencionados pueden estar adicionalmente mono-, di- o trisustituidos en la estructura carbonada con

átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, grupos cicloalquilo C_{3-8}, grupos fenilalquilo, alquenilo, alcoxi, fenilo, fenilalcoxi, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, carboxi, dialquilamino, nitro, hidroxi, amino, alquilamino, acetilamino, propionilamino, metilsulfoniloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometil-sulfinilo o trifluorometilsulfonilo y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Y significa el grupo metileno o el grupo NH,

Y^1 es un átomo de carbono o de nitrógeno,

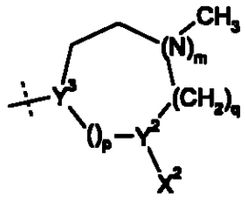
X^1 es un par de electrones libre, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, o, en tanto Y^1 es un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

X^3 y X^4 es en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

con la condición de que al menos uno, pero también como máximo uno de los radicales X^1, X^2, X^3 o X^4 contenga una función ácido carboxílico opcionalmente esterificada,

y

R^1 significa un radical de la Fórmula general



, (IIa)

en la cual

Y^2 es un átomo de carbono o en caso que m adopte el valor 0, también un átomo de nitrógeno,

Y^3, que siempre es diferente de Y^1, es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^2 es un grupo de Fórmula general

$$CH_2CO_2R^2 \qquad (III),$$

en la cual

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-5} de cadena lineal o ramificada,

o, en caso que Y^2 sea un átomo de carbono, también un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado en su caso con metanol o etanol,

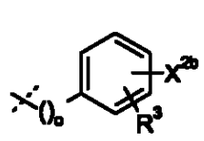
m significa los números 0 o 1,

p significa los números 0, 1 o 2 y

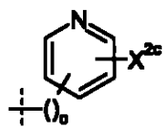
q significa los números 0, 1 o 2,

donde la suma de m, p y q puede adoptar los valores 1 o 2 ,

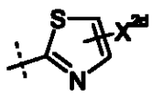
o uno de los radicales (IIb), (IIc) o (IId)



(IIb),



(IIc), o



, (IId)

donde

X^{2b}, X^{2c} y X^{2d} es en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

o significa los números 0, 1, 2 o 3 y

R^3 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo, alcoxi, nitro, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, acetilo o ciano,

donde los grupos alquilo previamente mencionados o los grupos alquilo contenidos en los radicales previamente indicados, en tanto no se haya indicado lo contrario, contienen 1 a 5 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Ácidos carboxílicos y ésteres de Fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R representa un heterocicio diaza, triaza, o S,S-dióxido-tiadiaza saturado simple de 5 a 7 miembros,

donde los heterocicios anteriormente mencionados están unidos a través de un átomo de nitrógeno y

se caracterizan porque presentan un grupo carbonilo o solufonilo flanqueado en cada caso por dos átomos de nitrógeno,

pueden estar sustituidos en un átomo de carbono con un grupo fenilo, piridinilo, tienilo o 1,3-tiazolilo,

y donde el doble enlace de uno de los heterocicios no saturados mencionados previamente puede estar condensado con un anillo fenilo, piridina o quinolino,

donde los grupos fenilo, piridinilo, tienilo o 1,3-tiazolilo contenidos en R así como los heterocicios condensados con fenilo, pirido y quinolino pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, trifluorometilo, amino, ciano- o acetilamino, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Ar es un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo o 2,3-dihidrobenzo[b]fur-5-ilo,

donde los radicales aromáticos y heteroaromáticos previamente mencionados pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, trifluorometilo, nitro, hidroxi, amino, aminocarbonilo, acetilo o ciano y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Y representa el grupo metileno o el grupo NH,

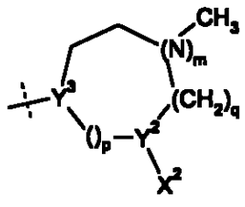
Y^1 es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^1 es un par de electrones libres, cuando Y^1 significa el átomo de nitrógeno, o, en caso que Y^1 sea un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

X^3 y X^4 en cada caso son un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

con la condición de que al menos uno, pero también como máximo uno de los radicales X^1, X^2, X^3 o X^4, contenga una función ácido carboxílico opcionalmente esterificada, y

R^1 significa un radical de Fórmula general



, (IIa)

en la cual

Y^2 significa un átomo de carbono o, en caso que m adopte el valor 0, también un átomo de nitrógeno,

Y^3, que siempre es diferente de Y^1, es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^2 es un grupo de Fórmula general

$$CH_2CO_2R^2 \qquad (III),$$

en la cual

R^2 representa un átomo de hidrógeno o radical alquilo C_{1-6},

o, en caso que Y^2 sea un átomo de carbono, también un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

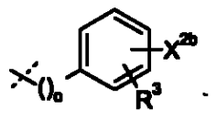
m significa los números 0 o 1,

p significa los números 0, 1 o 2 y

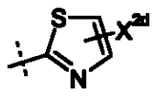
q significa los números 0, 1 o 2,

donde la suma de m, p y q puede adoptar los valores 1 o 2,

o uno de los radicales


(IIb)

o


(IId)

donde

X^{2b} y X^{2d} son en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado opcionalmente con un alcohol alifático inferior,

o significa los números 0, 1, 2 o 3 y

R^3 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, metoxi, nitro, trifluorometilo o ciano,

donde los grupos alquilo previamente mencionados o los grupos alquilo contenidos en los radicales previamente indicados, en tanto no se haya indicado lo contrario, contienen 1 a 4 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros y sus sales.

3. Ácidos carboxílicos y ésteres de Fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R representa un heterociclo diaza, triaza, o S,S-dióxido-tiadiaza saturado simple de 5 a 7 miembros,

donde los heterociclos anteriormente mencionados están unidos a través de un átomo de nitrógeno y

se caracterizan porque presentan un grupo carbonilo o sulfonilo flanqueado en cada caso por dos átomos de nitrógeno,

pueden estar sustituidos en un átomo de carbono con un grupo fenilo,

y donde el doble enlace de uno de los heterociclos no saturados mencionados previamente puede estar condensado con un anillo fenilo, piridina o quinolino,

donde los grupos fenilo contenidos en R así como los heterociclos condensados con fenilo, pirido y quinolino pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, metoxi,

trifluorometilo o cIano, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Ar significa un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo o 2,3-dihidrobenzo[b]fur-5-ilo,

donde los radicales aromáticos y heteroaromáticos previamente mencionados pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente en la estructura carbonada con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, metoxi, trifluorometilo, hidroxi o amino y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

Y significa el grupo metilo o grupo NH,

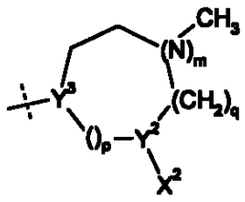
Y^1 es un átomo de carbono o de oxígeno,

X^1 es un par de electrones libres, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, o, en caso que Y^1 sea un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado en su caso con metanol o etanol,

X^3 y X^4 son en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado en su caso con metanol o etanol,

con la condición de que al menos uno, pero también como máximo uno de los radicales X^1, X^2, X^3 o X^4 contenga una función ácido carboxílico opcionalmente esterificada, y

R^1 significa un radical de Fórmula general



, (IIa)

en la cual

Y^2 es un átomo de carbono o en caso que m adopte el valor 0, también un átomo de nitrógeno,

Y^3, que siempre es diferente de Y^1, es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^2 es un grupo de Fórmula general

$$CH_2CO_2R^2 \qquad (III),$$

en la cual

R^2 representa un átomo de hidrógeno o radical alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,

o, en caso de que Y^2 sea un átomo de carbono, también un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado en su caso con metanol o etanol,

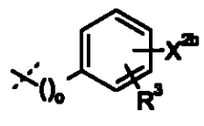
m significa los números 0 o 1,

p significa los números 0, 1 o 2 y

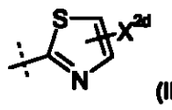
q significa los números 0, 1 o 2,

donde la suma de m, p y q puede adoptar los valores 1 o 2,

o uno de los radicales



(IIb) o



(IId),

donde

X^{2b} y X^{2d} representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado en su caso con metanol o etanol,

o significa los números 0, 1 o 2 y

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, metoxi o trifluorometilo,

donde los grupos alquilo previamente mencionados o los grupos alquilo contenidos en los radicales previamente indicados, en tanto no se haya indicado lo contrario, contienen 1 a 4 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros y sus sales.

4. Ácidos carboxílicos y ésteres de Fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R representa el grupo 3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-ilo, 2,4-dihidro-5-fenil-3(3*H*)-oxo-1,2,4-triazol-2-ilo, 1,3-dihidro-2(2*H*)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-ilo, 2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-ilo, 3,4-dihidro-2(1*H*)-oxopirido[3,4-d]-pirimidin-3-ilo o 3,4-dihidro-2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazin-3-ilo,

Ar es el grupo 3,5-dibromo-4-hidroxifenilo, 4-amino-3,5-dibromofenilo, 4-bromo-3,5-dimetilfenilo, 3,5-dicloro-4-metilfenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-bromo-4,5-dimetilfenilo, 3,5-dibromo-4-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 1-naftilo, 3,5-dibromo-4-fluorofenilo, 3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo, 3,4,5-trimetilfenilo, 3-(trifluorometil)-fenilo, 3,5-dimetil-4-metoxifenilo, 4-amino-3,5-diclorofenilo, 2,4-bis-(trifluorometil)-fenilo, 3,4,5-tribromofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 2-naftilo, 2,3-dihidrobenzo[b]fur-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo o 2,3-diclorofenilo,

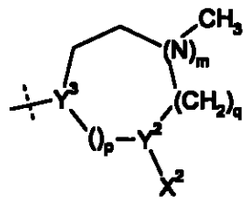
Y significa el grupo metileno o el grupo NH,

Y^1 es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^1 es un par de electrones libres, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, o, en tanto Y^1 sea un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno, un grupo ácido carboxílico o

el grupo metoxicarbonilo y

R^1 significa un radical de Fórmula general



(IIa),

en la cual

Y^2 significa un átomo de carbono o, en tanto m adopte el valor 0, también un átomo de nitrógeno,

Y^3, que siempre es diferente de Y^1, es un átomo de carbono o de nitrógeno,

X^2 es un grupo de Fórmula general

$$CH_2CO_2R^2 \qquad (III),$$

en la cual

R^2 representa un átomo de hidrógeno o radical alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,

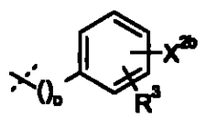
o, en tanto Y^2 sea un átomo de carbono, también un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado en su caso con metanol o etanol,

m significa los números 0 o 1,

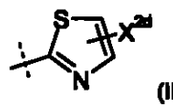
p y q en cada caso significan los números 0, 1 o 2,

donde la suma de m, p y q puede adoptar los valores 1 o 2 ,

o uno de los radicales



(IIb) o



(IId),

donde

X^{2b} significa un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado en su caso con metanol o etanol,

X^{2d} es un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico opcionalmente esterificado con metanol,

o significa los números 0, 1 o 2 y

R^3 representan un átomo de hidrógeno o el grupo trifluorometilo,

donde los grupos alquilo previamente mencionados o los grupos alquilo

contenidos en los radicales previamente indicados, en tanto no se haya indicado lo contrario, contienen 1 a 4 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada, sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros y sus sales.

5. Los siguientes ácidos carboxílicos y ésteres de Fórmula general I según la reivindicación 1:

(1) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(2) ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(3) éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1- piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(4) ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(5) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(6) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil] carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(7) éster etílico del ácido *endo*-4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-ciclohexancarboxílico,

(8) ácido *endo*-4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-ciclohexancarboxílico,

(9) éster etílico del ácido *exo*-4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-ciclohexan-carboxílico,

(10) ácido *exo*-4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-ciclohexancarboxílico,

(11) éster etílico del ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(12) éster metílico del ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-[1,4'] bipiperidinil-4-acético,

(13) ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(14) éster etílico del ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(15) éster etílico del ácido 4-{1-[4-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(16) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dicloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(17) éster etílico del ácido 4-{1-[3,4-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(18) éster etílico del ácido 4-{1-[3-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(19) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(20) éster etílico del ácido 4-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(21) éster etílico del ácido 4-{4-[4-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(22) ácido 4-{1-[4-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(23) ácido 4-{1-[3,5-dicloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(24) ácido 4-{1-[3,4-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(25) ácido 4-{1-[3-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-4,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(26) ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(27) ácido 4-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(28) ácido 4-{4-[4-bromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(29) éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-{1-[3,4-difluor-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(30) éster metílico del ácido 1'-[*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(31) éster etílico del ácido 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-

piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-1-piperazinacético,

(32) éster etílico del ácido (*R,S*)-4-[1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-piperazinacético,

(33) éster metílico del ácido 1-[1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil]-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(34) éster metílico del ácido 1-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(35) ácido 1-[1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil]-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(36) ácido 1-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(37) éster metílico del ácido 1-[1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil]-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(38) éster metílico del ácido 1-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(39) ácido 1-[1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil]-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(40) ácido 1-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(41) éster metílico del ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-(*R*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(42) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-(*R*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(43) éster metílico del ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-(*S*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(44) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-(*S*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(45) ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-(*R*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(46) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-(*R*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(47) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-

piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-(*S*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(48) ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-(*S*)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico,

(49) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico,

(50) éster metílico del ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico,

(51) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico,

(52) ácido 1'-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico,

(53) ácido 1'-[*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(54) ácido 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(55) éster etílico del ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-benzoico,

(56) éster etílico del ácido 3-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-benzoico,

(57) éster metílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-benzoico,

(58) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinilmetil}-benzoico,

(59) éster etílico del ácido 4-{2-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-etil}-benzoico,

(60) éster metílico del ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-3-(trifluorometil)-benzoico,

(61) éster metílico del ácido 3-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-benzoico,

(62) éster etílico del ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-benzoico,

(63) éster etílico del ácido 3-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-benzoico,

(64) éster metílico del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-benzoico,

(65) éster metílico del ácido 4-{2-[1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil]-etil}-benzoico,

(66) éster metílico del ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-3-(trifluorometil)-benzoico,

(67) éster metílico del ácido 3-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-benzoico,

(68) ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-benzoico,

(69) ácido 3-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-benzoico,

(70) ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-benzoico,

(71) ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinilmetil}-benzoico,

(72) ácido 4-{2-[1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil]-etil}-benzoico,

(73) ácido 4-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-3-(trifluorometil)-benzoico,

(74) ácido 3-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-4-piperidinil}-benzoico,

(75) ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-benzoico,

(76) ácido 3-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-benzoico,

(77) ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-terahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-benzoico,

(78) ácido 4-{2-[1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil]-etil}-benzoico,

(79) ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-

benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-3-(trifluorometil)-benzoico,

(80) ácido 3-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-benzoico,

(81) éster etílico del ácido 4-{1-[3-(1-naftil)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-alanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(82) ácido 4-{1-[3-(1-naftil)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-alanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(83) éster metílico del ácido 2-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-5-tiazolcarboxílico,

(84) éster metílico del ácido 2-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-4-tiazolcarboxílico,

(85) ácido 2-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-5-tiazolcarboxílico,

(86) ácido 2-{4-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-tirosil]-1-piperazinil}-4-tiazolcarboxílico ,

(87) éster metílico del ácido 2-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-pipe ridinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-4-tiazolcarboxílico,

(88) éster metílico del ácido 2-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-5-tiazolcarboxílico,

(89) ácido 2-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-4-tiazolcarboxílico,

(90) ácido 2-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-5-tiazolcarboxílico,

(91) ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(92) ácido 4-{4-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(93) éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(94) éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(95) éster etílico del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-

oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(96) éster etílico del ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(97) ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(98) ácido 4-{1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(99) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(100) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-fluorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(101) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxopirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(1-naftil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(102) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[[3,5-Bis-(trifluorometil)-fenil]metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(103) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,4,5-trimetilfenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(104) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3-bromo-4,5-dimetilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(105) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(106) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(107) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-amino-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(108) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[[2,4-Bis-(trifluorometil)-fenil]metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(109) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(110) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,4,5-tribromofenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(111) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(112) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-

oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(113) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(114) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(2-naftil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(115) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-dihidrobenzo[b]fur-5-il)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-piperazinacético,

(116) ácido (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(117) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(118) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(119) éster etílico del ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(120) ácido (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-piperazinacético,

(121) ácido (*R,S*)-4-{4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-piperazinil}-1-piperidinacético,

(122) éster metílico del ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(123) éster metílico del ácido 1-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(S)-pirrolidin-2-carboxílico,

(124) éster metílico del ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(125) éster metílico del ácido 1-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*R*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(126) ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(S)-pirrolidin-2-carboxílico,

(127) ácido 1-{1-[3-cloro-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-(*S*)-pirrolidin-2-carboxílico,

(128) éster etílico del ácido 4-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(129) éster etílico del ácido 4-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(130) éster etílico del ácido 4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(131) éster etílico del ácido 4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(132) éster etílico del ácido 4-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(133) éster etílico del ácido 4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(134) ácido 4-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(135) ácido 4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(136) ácido 4-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(137) ácido 4-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(138) éster etílico del ácido 4-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(139) ácido 4-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(140) éster etílico del ácido 4-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(141) éster etílico del ácido 4-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-

dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(142) éster etílico del ácido 4-(1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(143) ácido 4-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(144) ácido 4-(1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(145) ácido 4-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(146) ácido 4-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(147) éster etílico del ácido 4-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2-piperazincarboxílico,

(148) éster etílico del ácido 4-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-3-piperazincarboxílico,

(149) ácido 4-(1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(150) éster etílico del ácido 4-(1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(151) éster etílico del ácido 1-(1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil)-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(152) éster etílico del ácido 1-(1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(153) éster etílico del ácido 1-(1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil)-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(154) éster etílico del ácido 1-(1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil]-4-metil-

2-piperazincarboxílico,

(155) éster etílico del ácido 1-{1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(156) ácido 1-{1-[2-[(3,5-dibromo-4-metilfenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico ,

(157) ácido 1-{1-[4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-2-[(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)metil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(158) ácido 1-{1-[2-[(4-amino-3,5-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(159) ácido 1-{1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(160) ácido 1-{1-[2-[(3,4-dibromofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico,

(161) éster etílico del ácido 4-{1-[3,4-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(162) ácido 4-{1-[2-[(4-bromo-3,5-diclorofenil)metil]-4-[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]-1,4-dioxobutil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(163) éster metílico del ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(164) ácido 1'-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-fenilalanil]-[1,4']bipiperidinil-4-acético,

(165) éster etílico del ácido 4-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-1-metil-2-piperazincarboxílico,

(166) éster etílico del ácido 1-{1-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihidro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-piperidinil}-4-metil-2-piperazincarboxílico

y sus sales.

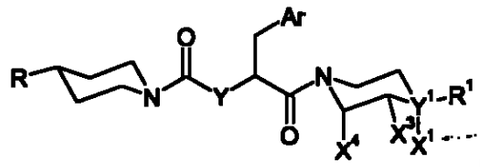
6. Sales de compatibilidad fisiológica de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

7. Medicamentos que contienen un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal de compatibilidad fisiológica según la reivindicación 6 además de opcionalmente uno o varios excipientes y/o diluyentes inertes.

8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento intensivo o profiláctico de cefaleas, para el tratamiento de diabetes mellitus no insulino-dependiente, de enfermedades cardiovasculares, de la intolerancia a la morfina, de patologías de la piel, enfermedades inflamatorias, rinitis alérgica, asma, de enfermedades asociadas con un ensanchamiento vascular excesivo y una consecuente menor irrigación tisular debido a ello, el tratamiento intensivo o preventivo de sofocones menopáusicos de pacientes con deficiencia de estrógenos o para el tratamiento de afecciones dolorosas.

RESUMEN

La presente invención se refiere a ácidos carboxílicos y ésteres de Fórmula general



(I),

en la cual Ar, R, R^1, X^1, X^3, X^4, Y e Y^1 se definen como en la reivindicación 1, sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales, especialmente sus sales de compatibilidad fisiológica con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimientos para su preparación, así como su uso para la obtención y purificación de anticuerpos y como compuestos marcados en ensayos RIA y ELISA y como elementos auxiliares analíticos o diagnósticos en la investigación de neurotransmisores.

COLO 09255-841-021-0
PRP/WPCL9255/ID-000311

Extracto de publicación Fol. 324

[redacted]

FORMAT DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

330

Item	Expediente No	05079343	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	
10	OTROS:		

Observaciones: Acta Final

331

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05079343 [illegible] Folios: [illegible]
Fecha (AMD): 2005-08-18 17:25:33
Tramite : 911 PCT-PATENTE 379 PAGE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 53,303
FECHA : JULIO 18 DE 2005

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31589394	18/07/2005	53,445,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 09255-891-021-0

332

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Solicitud: 05079143 20060000 Folios: 331
Fecha "RPI": 2006-08-12 17:25:33
Tramite : 011 PCT-PATENT 375 FASE WACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripción de la invención.	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (✓) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

333

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	5 79343
	Solicitud internacional	EP2004/000087
	Fecha inicio fase nacional	14/08/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	09476

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

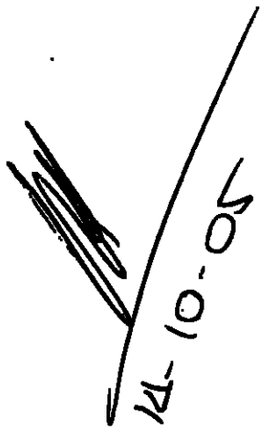
1. La solicitud no contiene la traducción del reporte de examen preliminar internacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 OCT. 2005
adpal


14-10-05