Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TRAMITE: 01 ACTUACION: 01

00 17331

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**

No. de identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: **Alemania**

Departamento o Estado:

Dirección: **D-55216 Ingelheim am Rhein**

Ciudad:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio: **Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.,**

Ciudad: **BOGOTA, COLOMBIA**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es):

1- Dr. Wolfgang EBERLEIN,
2- Dr. Klaus RUDOLF
3- Dr. Wolfhard ENGEL
4- Dr. Henri DOODS
5- Dr. Gerhard HALLERMAYER

Identificación:

Dirección:

1- Obere Au 6, D-88400 Biberach, Alemania.
2- Oschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania.
3- Mozartstraβe 13, 88400 Biberach, Alemania.
4- Freiherr-von-König-Straβe 6, 88447 Warthausen, Alemania.
5- Grüner Weg 8, 88437 Maselheim-Sulmingen, Alemania.

Ciudad:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención:

AMIDAS DE AMINOACIDOS MODIFICADAS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	Fecha	No. Solicitud
DE	12 de Marzo de 1999	199 11 039.5

Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

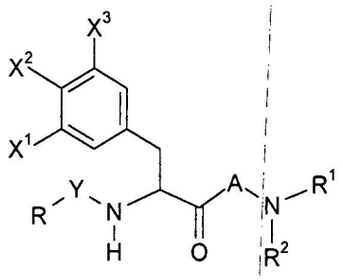
Colo:10903-801-033.5
RCB/mrm-184

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL : C07D 00/1000

- 9 MAR. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general.



(I),

en la que

A, R, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, e Y están definidos como en la reivindicación 1, sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan efectos antagonistas de CGRP, medicamentos que contienen estos compuestos, su empleo y procedimientos para su preparación, aí como su empleo para la producción y purificación de anticuerpos y como compuestos marcados en ensayos RIA Y ELISA o como coadyuvantes diagnósticos y analíticos en la investigación de neurotransmisores.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	[X]
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	[X]
Recibo de la tasa respectiva por v/r de $608.000=	[X]
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	[ ]
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	[ ]
Traducción oficial	[ ]
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud: Alemania No. 19941039.5	[X]
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	[X]
Capítulo descriptivo	[X]
Dibujos, planos necesarios	[ ]
Capítulo reivindicatorio	[X]
Tarjeta archivo propietarios según formato	[X]
Tarjeta archivo temático según formato	[X]
Extracto para publicación según formato	[X]
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	[X]
Otros Documentos	[ ]

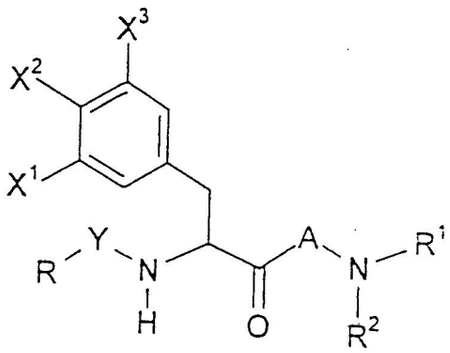
SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA Emilio Ferrero

NOMBRE EMILIO FERRERO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.929

Amidas de aminoácidos modificadas, medicamentos que contienen estos compuestos y procedimiento para su preparación

Son objeto de la presente invención amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general



(I),

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su empleo y procedimientos para su preparación.

En la fórmula general I anterior,

R significa el grupo 1-piperidinilo, que en posición 4 está sustituido con un aza-, diaza- o triaza-heterociclo de 5 a 7 miembros, unido a través de un átomo de nitrógeno, insaturado una vez o dos veces, que contiene uno o dos grupos carbonilo enlazados con un átomo de nitrógeno,

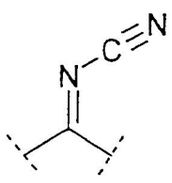
pudiendo estar sustituidos los heterociclos precedentemente mencionados en un átomo de carbono con un grupo fenilo eventualmente sustituido,

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de benceno, piridina, diazina, 1,3-oxazol, tiofeno, furano, tiazol, pirrol, N-metil-pirrol, quinolina, imidazol o N-metil-imidazol, o

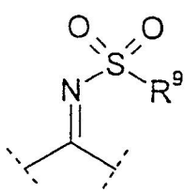
pudiendo estar condensados con benzo dos dobles enlaces olefínicos en uno de los heterociclos insaturados

precedentemente mencionados,
y pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos el grupo fenilo precedentemente mencionado, así como los heterociclos condensados con benzo, tieno, pirido y diazino en el esqueleto de carbonos, adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, grupos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, grupos nitro, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, fenilo, fenilalcoxi, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxi, amino, acetilamino, propionilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoilmetilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-1-azepinil)carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminoalquilo, alquilaminocarbonilamino, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

Y significa los radicales divalentes



, $-SO_2-$ o

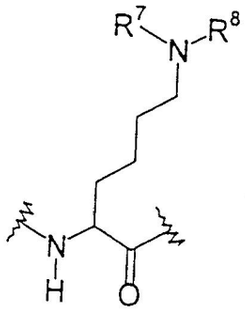


en donde R^9 representa un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi,

X^1, X^2 y X^3, que pueden ser iguales o diferentes, significan el átomo de hidrógeno, el átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo ramificado o no ramificado, un grupo alcoxi,

trifluorometilo, dialquilaminoalquilo, dialquilaminoalcoxi, nitro, hidroxi, amino, acetilamino, metilsulfoniloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo,

A significa un enlace o el radical divalente, enlazado a través del grupo -CO con el grupo NR^1R^2 de la fórmula I



(II),

en el que

R^7 representa el átomo de hidrógeno o el grupo metilo,

R^8 representa el átomo de hidrógeno, el grupo metilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o acetilo,

R^1 significa el átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono que, en posición ω, puede estar sustituido con un grupo ciclohexilo, fenilo, piridinilo, diazinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-(1-piperidinil)-1-piperidinilo, 4-morfolinilo, hexahidro-1H-1-azepinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino, 4-alquil-1-piperazinilo ó 4-(ω-hidroxialquil)-1-piperazinilo,

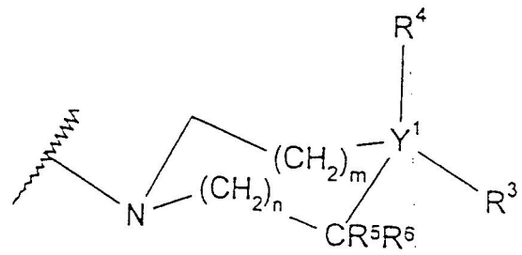
un grupo fenilo o piridinilo,

pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los radicales heterocíclicos y los grupos fenilo precedentemente mencionados, adicionalmente en el esqueleto de carbonos, con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, alcoxi, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, ciano, metilsulfoniloxi, trifluorometo-

xi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^2 significa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un grupo fenilo o piridinilo, o

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general III



(III),

en la que

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^4 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

m significa los números 0, 1 ó 2,

n significa los números 0, 1 ó 2,

R^3 significa el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoiminometilo, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilamino, fenilaminocarbonilamino, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo o carboxi,

un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridinilcarbonilo o fenilcarbonilo que, en cada caso en el esqueleto de carbonos, pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo,

ciano, carboxi, carbalcoxi, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(dialquilamino)alquilo, ω-(dialquilamino)hidroxialquilo, ω-(carboxi)alcanoílo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

un grupo azacicloalquilo de 4 a 10 miembros, un grupo oxaza-, tiaza- o diaza-cicloalquilo de 5 a 10 miembros, o un grupo azabicicloalquilo de 6 a 10 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono,

un grupo 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo ó 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo,

pudiendo estar sustituidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, así como los grupos 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo y 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo en el anillo con un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, con un grupo alcanoílo, dialquilamino, fenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, carboxialcanoílo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, con un grupo cicloalquilcarbonilo, azacicloalquilcarbonilo, diazacicloalquilcarbonilo u oxazacicloalquilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo en el anillo,

abarcando las partes alicíclicas contenidas en estos sustituyentes 3 a 10 miembros del anillo y abarcando las partes heteroalicíclicas en cada caso 4 a 10 miembros del anillo, y

los radicales fenilo y piridinilo precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos, por su parte, con átomos de

flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, ciano, carboxi, carbalcoxi, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(carboxi)alcanoílo, trifluorometoxi, trifluormetiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, o

R^3, junto con R^4 e Y^1, significa un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que el grupo metileno puede estar reemplazado por un grupo -NH- o -N(alquilo)-;

pudiendo estar reemplazado un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno dentro del grupo R^3 por un radical protector,

R^4 significa un átomo de hidrógeno,

un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo o hexahidro-1H-1-azepinilo,

un grupo alcoxicarbonilo, el grupo ciano o aminocarbonilo o un par de electrones libres, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, y

R^5 y R^6 significan en cada caso un átomo de hidrógeno o, si Y^1 es un átomo de carbono, R^4, junto con R^6, representa también otro enlace carbono-carbono, estando R^3 definido como se ha mencionado precedentemente y R^5 representa un átomo de hidrógeno, o

si Y^1 es un átomo de carbono, R^4, junto con R^6, representa también otro enlace carbono-carbono y R^3, junto con R^5 y el doble enlace incluido, representa un carbociclo o heterociclo monocíclico o bicíclico, de cinco a siete miembros, parcialmente hidrogenado o aromático,

pudiendo abarcar todos los grupos alquilo y alcoxi precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, 1 a 7 átomos de carbono, y

pudiendo abarcar todos los grupos cicloalquilo precedentemente mencionados, así como los grupos cicloalquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, 5 a 10 átomos de carbono.

Por ejemplo, para R^3 entran en consideración el grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-(dimetilamino)-1-piperidinilo, 4-piperidinilo ó 4-morfolinilo, pudiendo estar sustituido el átomo de nitrógeno del grupo 4-piperidinilo con un grupo alcanoílo o alquilo, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono o con un grupo metilsulfonilo, el grupo hexahidro-1H-1-azepinilo, 8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-ilo, 4-alquil-1-piperazinilo, hexahidro-4-alquil-1H-1,4-diazepin-1-ilo, 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo ó 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo.

Por ejemplo, para R entra en consideración el grupo 4-(1,3-dihidro-4-fenil-2(2H)-oxoimidazol-1-il)-1-piperidinilo, 4-(1,3-dihidro-2(2H)-oxobencimidazol-1-il)-1-piperidinilo, 4-[2,4(1H,3H)-dioxoquinazolin-3-il]-1-piperidinilo, 4-(1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinilo,4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinilo, 4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinilo, 4-[2(1H)-oxoquinolin-3-il]-1-piperidinilo, 4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinilo, 4-(1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-1-piperidinilo ó 4-(5,7-dihidro-6-oxo-dibenzo[d,f]-[1,3]diazepin-5-il)-1-piperidinilo.

Por los radicales protectores mencionados en las definiciones que preceden y que siguen a continuación se han de entender los grupos protectores habituales de la química de los péptidos, en particular

un grupo fenilalcoxicarbonilo con 1 a 3 átomos de carbono en

la parte de alcoxi, sustituido en el núcleo de fenilo eventualmente con un átomo de halógeno, con un grupo nitro o fenilo, con uno o dos grupos metoxi,

por ejemplo el grupo benciloxicarbonilo, 2-nitro-benciloxicarbonilo, 4-nitro-benciloxicarbonilo, 4-metoxi--benciloxicarbonilo, 2-cloro-benciloxicarbonilo, 3-cloro-benciloxicarbonilo, 4-cloro-benciloxicarbonilo, 4--bifenilil-α,α-dimetil-benciloxicarbonilo ó 3,5-dimetoxi-α,α-dimetil-benciloxicarbonilo,

un grupo alcoxicarbonilo con en total 1 a 5 átomos de carbono en la parte de alquilo,

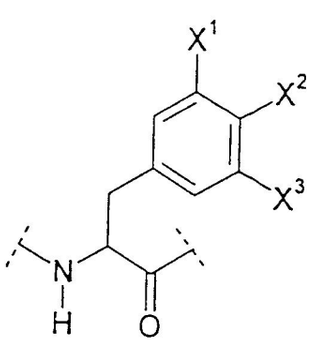
por ejemplo el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n--propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, 1-metilpropoxicarbonilo, 2-metilpropoxicarbonilo o terc-butiloxicarbonilo,

el grupo aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó 9--fluorenilmetoxicarbonilo o

el grupo formilo, acetilo o trifluoroacetilo.

La presente invención se refiere a racematos, si los compuestos de la fórmula general I poseen sólo un elemento de quiralidad. Sin embargo, la solicitud abarca también los pares de antípodas diastereoisómeros individuales o sus mezclas que se presentan cuando está presente más de un elemento de quiralidad en los compuestos de la fórmula general (I).

Se prefieren particularmente los compuestos que caen dentro de la fórmula general I que, en relación con la estructura parcial de aminoácidos de la fórmula



(IV)

están configurados D o (R) y, en relación con la estructura parcial de aminoácidos de la fórmula II, eventualmente presente en el radical A, están configurados L o (S).

Los compuestos de la fórmula general I presentan valiosas propiedades farmacológicas que se fundan en sus propiedades antagonistas de CGRP selectivas. Otro objeto de la invención son medicamentos que contienen estos compuestos, su empleo y su preparación.

Compuestos preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos, en los que

R significa el grupo 1-piperidinilo, que en posición 4 está sustituido con un aza-, diaza- o triaza-heterociclo de 5 a 7 miembros, unido a través de un átomo de nitrógeno, insaturado una vez o dos veces, que contiene uno o dos grupos carbonilo enlazados con un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos los heterociclos precedentemente mencionados en un átomo de carbono con un grupo fenilo,

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de benceno, piridina o quinolina o pudiendo estar condensados con benzo dos dobles enlaces olefínicos en uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados,

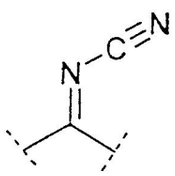
y pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los heterociclos condensados en el esqueleto de carbonos precedentemente mencionados, y/o en los grupos fenilo contenidos en estos grupos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo C_{1-3}, trifluorometilo, alcoxi C_{1-3}, hidroxi, amino, nitro, fenilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo ó (4-metil-1-piperazinil)-carbonilo,

pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y estando excluida una sustitución múltiple

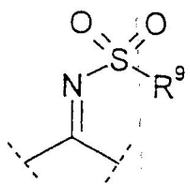
con los tres sustituyentes mencionados en último lugar,

y siendo particularmente preferidos, en especial, la monosustitución y, como sustituyentes, el grupo alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y fenilo,

Y significa los radicales divalentes



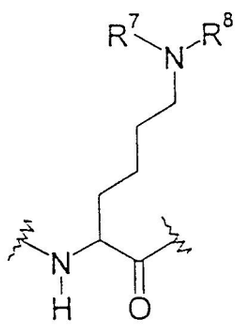
, $-SO_2-$ o



en donde R^9 representa un radical alquilo C_{1-3} o un radical fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo o un grupo metoxi,

X^1, X^2 y X^3, que pueden ser iguales o diferentes, significan el átomo de hidrógeno, el átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, trifluorometilo, hidroxi, amino o acetilamino,

A significa un enlace o el radical divalente, enlazado a través del grupo -CO con el grupo NR^1R^2 de la fórmula I



(II),

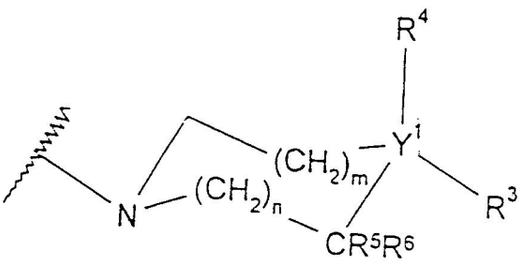
en el que

R^7 y R^8, independientemente uno de otro, representan en cada caso el átomo de hidrógeno o el grupo metilo,

R^1 significa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido en posición ω con un grupo amino, metilamino, dimetilamino ó 4-(1-piperidinil)-1-piperidinilo,

R^2 significa el átomo de hidrógeno, el grupo metilo o etilo, o

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



(III),

en la que

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^4 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

m significa los números 0 ó 1,

n significa los números 1 ó 2,

R^3 significa el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo que, en cada caso en el esqueleto de carbonos, pueden estar sustituidos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,

un grupo azacicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo oxaza- o diaza-cicloalquilo de 5 a 7 miembros, o un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono, y

pudiendo estar sustituidos con un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, con un grupo alcanoílo C_{1-4}, dialquil C_{1-3}-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo,

R^4 significa un átomo de hidrógeno,

un radical alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo

estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo o piridinilo,
o un par de electrones de libres, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, y

R^5 y R^6 significan en cada caso un átomo de hidrógeno,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

Compuestos de la fórmula general I anterior particularmente preferidos son aquellos, en los que

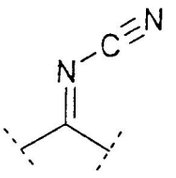
R significa el grupo 1-piperidinilo, que en posición 4 está sustituido con un grupo 1,3-dihidro-4-fenil-2(2H)-oxoimidazol-1-ilo, 1,3-dihidro-2(2H)-oxobencimidazol-1-ilo, 2,4(1H,3H)-dioxoquinazolin-3-ilo, 1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-ilo, 2(1H)-oxoquinolin-3-ilo, 2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-ilo, 1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-ilo ó 5,7-dihidro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-ilo,

pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los heterociclos bicíclicos precedentemente mencionados en el esqueleto de carbonos y/o en los grupos fenilo contenidos en estos grupos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxi, amino, nitro, fenilo, fenilmetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo ó (4-metil-1-piperazinil)carbonilo,

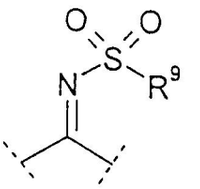
pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y estando excluida una sustitución múltiple con los tres sustituyentes mencionados en último lugar,

y siendo particularmente preferidos, en especial, la monosustitución y como sustituyentes el grupo metilo, metoxi y fenilo,

Y significa los radicales divalentes



, $-SO_2-$ o



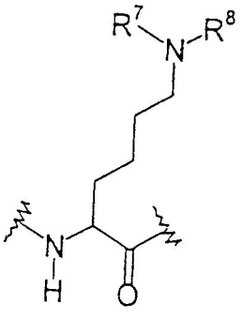
en donde R^9 representa el grupo metilo o el radical fenilo,

X^1 significa el átomo de flúor, cloro o bromo, o el grupo metilo,

X^2 significa el átomo de flúor, cloro o bromo, el grupo metilo, metoxi, hidroxi o amino,

X^3 significa el átomo de flúor, cloro o bromo, o el grupo metilo,

A significa un enlace o el radical divalente, enlazado a través del grupo -CO con el grupo NR^1R^2 de la fórmula I

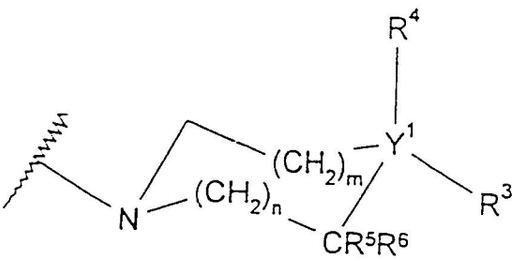


(II),

en el que

R^7 y R^8 representan átomos de hidrógeno,

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



(III),

en la que

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^4 representa un par de electrones libres, significa también el átomo

de nitrógeno,
m significa el número 1,
n significa el número 1,
R^3 significa un grupo fenilo o piridinilo que, en cada caso en el esqueleto de carbonos, puede estar sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,
un grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-(dimetilamino)-1-piperidinilo, 4-piperidinilo ó 4-morfolinilo, pudiendo estar sustituido el átomo de nitrógeno del grupo 4-piperidinilo con un grupo alquilo en cada caso con 1 a 2 átomos de carbono, un grupo hexahidro-1H-1--azepinilo, 4-metil-1-piperazinilo ó 4-etil-1-piperazinilo,
R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono o un par de electrones libres, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, y
R^5 y R^6 representan en cada caso un átomo de hidrógeno,
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

Como compuestos particularmente preferidos se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes:

(1) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]metilsulfoniliminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(2) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4--(1-piperidinil)-piperidina,

(3) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]fenilsulfoniliminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(4) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3--il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidi-

nil)-piperidina,

(5) 1-[N^2-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]metilsulfoniliminometil]-D-tirosil]--L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina,

(6) 1-[N^2-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]fenilsulfoniliminometil]-D-tirosil]--L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina,

(7) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4--(1-metil-4-piperidinil)-piperidina,

(8)1-[4-bromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)--1-piperidinil]cianiminometil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]--4-(1-piperidinil)-piperidina,

(9)1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3--il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(4-piridinil)-piperazina,

(10)1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4--(4-piridinil)-piperazina,

(11) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3--il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-metil-4--piperidinil)-piperidina,

(12) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-[3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3--il]-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(4-metil-1--piperazinil)-piperidina,

(13) 1-[4-bromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3--il)-1-piperidinil]cianiminometil]-3,5-dimetil-D,L-fenilala-

nil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperidina,

(14) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-4-fenil-2(2H)-oxoimidazol-1-il]-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina,

(15) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina,

(16) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(17) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(18) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(19) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(20) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina,

(21) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina,

(22) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fe-

nilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina,

(23) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)--oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D--fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina,

(24) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin--3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperidina,

(25) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin--3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(26) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin--3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-(4-piridinil)-piperazina,

(27) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(28) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(29) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(5,7-dihidro-6-oxodibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D--fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(30) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina,

(31) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fe-

nilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina,

(32) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)--oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]sulfonil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina,

(33) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)--oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D--tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

(34) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)--oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D--tirosil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina,

(35) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5--c]quinolin-3-il]-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]--4-(1-piperidinil)-piperidina,

(36) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5--c]quinolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]--4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina,

(37) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina y

(38) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina,
y sus sales.

Los compuestos de la fórmula general I se preparan según métodos conocidos en principio, empleándose también procedimientos derivados de la química de los péptidos (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 15/2). Como grupos protectores de amino pueden utilizarse los

descritos en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 15/1, prefiriéndose grupos protectores de uretano tales como, por ejemplo, el grupo fluorenilmetoxicarbonilo, fenilmetoxicarbonilo o terc-butiloxicarbonilo. Grupos funcionales presentes eventualmente en el radical A de los compuestos de la fórmula general I o en sus precursores se protegen adicionalmente, para evitar reacciones secundarias, mediante grupos protectores adecuados (véase, por ejemplo: G.B. Fields et al., Int. J. Peptide Protein Res. 35, 161 (1990); T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis). Como aminoácidos protegidos en la cadena lateral de este tipo se han de mencionar, en particular, Lys(Boc), Lys(Cl-Z) y Lys(Teoc) que, por norma general, son adquiribles en el comercio eventualmente en forma de derivados.

En lugar de proteger grupos amino en posición de la cadena lateral pueden también emplearse aminoácidos o sus derivados portadores de funciones de precursores y sustituidos en la cadena lateral, en particular con nitro o ciano, por ejemplo 5-cianonorvalina.

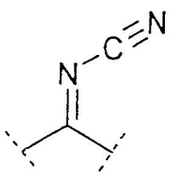
Eventuales grupos protectores presentes en las cadenas laterales de estructuras parciales de α-aminoácidos se separan, después de la constitución del derivado de aminoácido N- y C-terminal sustituido, subsiguientemente con reactivos adecuados, conocidos en principio asimismo por la bibliografía, por ejemplo grupos protectores de arilmetoxicarbonilo por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de negro de paladio y con empleo de ácido acético glacial como disolvente.

Funciones de precursores eventualmente presentes en la cadena lateral del α-aminoácido pueden transformarse asimismo a continuación, mediante hidrogenolisis, en las funciones amino deseadas; en este caso, grupos nitroalquilo proporcionan, bajo las condiciones habituales para el químico, grupos aminoalquilo y el grupo ciano se transforma en el grupo aminometilo.

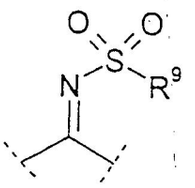
Los siguientes procedimientos son particularmente

adecuados para la preparación de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención:

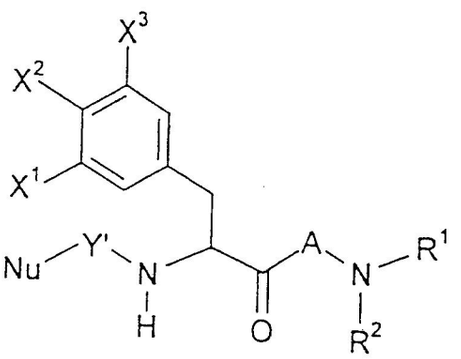
a) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que Y significa uno de los radicales iminometilo divalentes



o



en donde R^9 está definido como se ha indicado al comienzo: reacción de compuestos de la fórmula general



(V),

en la que A, R^1, R^2, X^1, X^2 y X^3 están definidos como al comienzo, Y' representa uno de los dos radicales iminometilo antes indicados y Nu es un grupo lábil, por ejemplo un grupo alcoxi, ariloxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el grupo metoxi, etoxi, feniloxi, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo, el átomo de cloro o bromo, el grupo SO_2H, SO_3H u $OPOCl_2$, pero preferiblemente el grupo fenoxi,

con aminas secundarias de la fórmula general

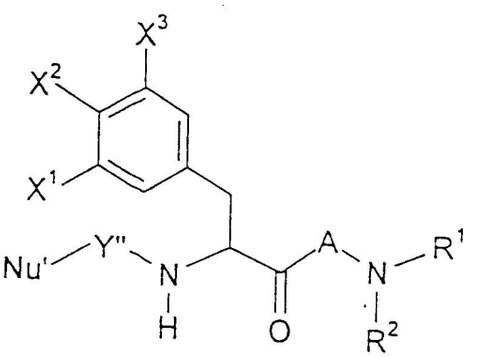
R-H (VI),

en la que R está definido como al comienzo.

Las reacciones se llevan a cabo en analogía a procedimientos conocidos por la bibliografía (véase G.B.L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 51, 476 [1929]; B. Rathke, Chem. Ber. 17, 297 [1884]; R. Phillips y H. T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1755 [1923]; S. J. Angyal y W. K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2492 [1951]; H. Lecher y F. Graf, Chem. Ber. 56, 1326 [1923]; J. Wityak, S. J. Gould, S. J. Hein y D. A. Keszler, J. Org. Chem. 52, 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G. J. Durant, documento WO-A-81/00109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981]; C. A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin y J. E. Mills, J. Org. Chem. 51, 1882 - 1884 [1986]; A. E. Miller y J. J. Bischoff, Synthesis 1986, 777; R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, W. F. Cockburn y G. M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Copenhagen, documento DE2826452-C2; K. Kim, Y. T. Lin y H. S. Mosher, Tetrah. Letters 29, 3183-3186 [1988]; H. B. Arzeno et al., Synth. Commun. 20, 3433-3437 [1990]; H. Bredereck y K. Bredereck, Chem. Ber. 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder y H. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 [1964]; P. Pruszynski, Can. J. Chem. 65, 626 [1987]; D. F. Gavin, W. J. Schnabel, E. Kober y M. A. Robinson, J. Org. Chem. 32, 2511 [1967]; N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton y R. I. Willing, Aust. J. Chem. 23, 1679 [1970]; CIBA Ltd., patente belga 655403; Chem. Abstr. 64, 17481 [1966]; J. P. Greenstein, J. Org. Chem. 2, 480 [1937]; F. L. Scott y J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4562 [1952]; W. R. Roush y A. E. Walts, J. Amer. Chem. Soc. 106, 721 [1984]; M. S. Bernatowicz, Y. Wu y G. R. Matsueda, J. Org. Chem. 57, 2497-2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura y S. Makisumi, J. Biochem. 94, 123-128 [1983]; R. Mohr, A. Buschauer y W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988]; K. Atwal, F. N. Ferrara y S. Z. Ahmed, Tetrah. Lett. 35, 8085-8088 [1994]; P. J. Garratt, C. J. Hobbs y R. Wrigglesworth, J. Org. Chem. 54, 1062-1069 [1989]; P. J. Garratt y S. N. Thorn, Tetrahedron 49, 6885-6898 [1993]), a temperaturas entre 0°C y +100°C,

preferiblemente +40°C y +80°C, y con empleo de disolventes inertes, por ejemplo de diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, 2-pentanol, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o mezclas de ellos y, por norma general, en presencia de bases auxiliares, en particular de carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio o potasio, o de aminas terciarias, preferiblemente N-etil-diisopropilamina o trietilamina.

b) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que Y significa el radical divalente $-SO_2-$:
reacción de compuestos de la fórmula general



(VII),

en la que A, R^1, R^2, X^1, X^2 y X^3 están definidos como se ha mencionado al comiento, Y" significa el grupo SO_2 y Nu' es un grupo lábil, por ejemplo un átomo de halógeno tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alquilo o arilsulfoniloxi o un grupo alcoxi en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el grupo metoxi o etoxi, o un grupo fenoxi o naftoxi mono-, di- o tri-sustituido eventualmente con átomos de cloro o bromo, con grupos metilo, nitro o hidroxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, con aminas secundarias de la fórmula general

R-H (VI),

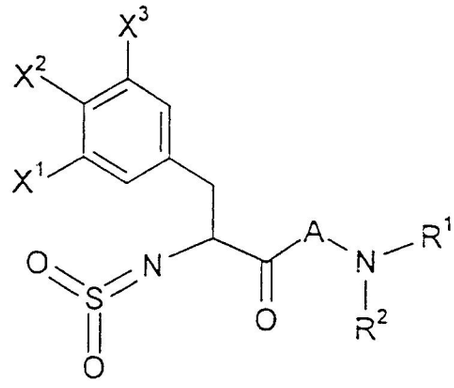
en la que R está definido como al comienzo y, en caso

necesario, subsiguiente separación de grupos protectores o transformación de funciones de precursor según los procedimientos precedentemente descritos.

Si en la fórmula general VII Nu' significa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o arilsulfoniloxi, entonces la reacción se lleva a cabo bajo las condiciones de Schotten--Baumann o de Einhorn, es decir los componentes se hacen reaccionar en presencia de al menos un equivalente de una base auxiliar a temperaturas entre -50°C y +120°C, preferiblemente entre -10°C y +100°C y, eventualmente, en presencia de disolventes. Como bases auxiliares entran en consideración, preferiblemente, hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, acetatos de metales alcalinos, por ejemplo acetato de sodio o potasio, así como aminas terciarias, por ejemplo piridina, 2,4,6-trimetilpiridina, quinolina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-etildiciclohexilamina, 1,4-diazabiciclo-[2,2,2]octano ó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, como disolventes, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos; si como bases auxiliares se utilizan hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos o acetatos de metales alcalinos, se puede añadir a la mezcla de reacción también agua como codisolvente.

Como grupo nucleófugo Nu' en compuestos de la fórmula general VII se prefiere el grupo 2-hidroxifenoxi y, como disolventes para la reacción con aminas de la fórmula general VI, se prefiere dioxano en ebullición.

Como productos intermedios de la reacción se han de aceptar los azasulfenos no aislables de la fórmula general



(VIII)

Los aminoácidos modificados de la fórmula general I de acuerdo con la invención contienen al menos un centro de quiralidad. Si el radical A es también quiral, entonces los compuestos pueden presentarse en forma de dos pares de antípodas diastereoisómeros. La invención abarca a los isómeros individuales, al igual que a sus mezclas.

La separación de los respectivos diastereoisómeros se consigue en virtud de sus diferentes propiedades físico-químicas, por ejemplo mediante cristalización fraccionada en disolventes adecuados, mediante cromatografía líquida a alta presión o cromatografía en columna con empleo de fases estacionarias quirales o, preferiblemente, aquirales.

La separación de racematos que caen bajo la fórmula general I se consigue, por ejemplo, por HPLC en fases estacionarias quirales adecuadas (por ejemplo Chiral AGP, Chiralpak AD). Racematos que contienen una función de carácter básico o ácido, se pueden separar también a través de las sales diastereoisómeras, ópticamente activas, que resultan en la reacción con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)- o (-)-tartárico, ácido (+)- o (-)-diacetiltartárico, tartrato de (+) o (-)-monometilo o ácido (+)--canfosulfónico, o bien con una base ópticamente activa, por ejemplo con (R)-(+)-1-feniletilamina, (S)-(-)-1-feniletilamina o (S)-brucina.

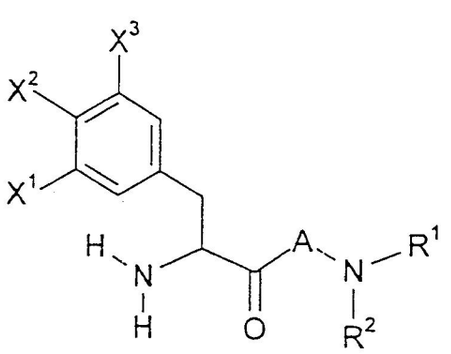
Según un procedimiento habitual para la separación de isómeros, el racemato de un compuesto de la fórmula general

I se hace reaccionar con uno de los ácidos o bases ópticamente activos precedentemente indicados en una cantidad equimolar en un disolvente, y las sales cristalinas, diastereoisómeras y ópticamente activas obtenidas se separan aprovechando su diferente solubilidad. Esta reacción puede llevarse a cabo en cualquier tipo de disolventes, en tanto que éstos presenten una diferencia suficiente en relación con la solubilidad de las sales. Preferiblemente, se utilizan metanol, etanol o sus mezclas, por ejemplo en la relación en volumen 50:50. Acto seguido, cada una de las sales ópticamente activas se disuelve en agua, se neutraliza con una base tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, lejía de sosa o lejía de potasa y, con ello, se obtiene el correspondiente compuesto libre en la forma (+) o (-).

En cada caso sólo el enantiómero (R) o una mezcla de dos compuestos diastereoisómeros ópticamente activos y que caen bajo la fórmula general I también se obtiene llevando a cabo las síntesis antes descritas en cada caso con un componente de la reacción (R) configurado adecuado.

Los materiales de partida de las fórmulas generales V, VI y VII, necesarios para la síntesis de los compuestos de la fórmula general I, se preparan en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de partida de la fórmula general V se obtienen, por ejemplo, por reacción de los derivados de fenilalanina, ya descritos en el documento WO 98/11128, de la fórmula general



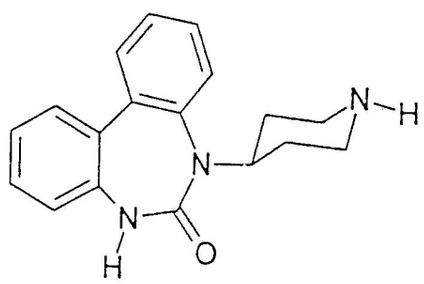
(IX),

en donde A, R^1, R^2, X^1, X^2 y X^3 están definidos como precedentemente, con iminocarbonatos de la fórmula general

Nu-Y'-Nu" (X),

en la que Nu e Y' están definidos como precedentemente bajo el apartado a), y Nu", que puede ser diferente de Nu o también igual a Nu, puede adoptar los mismos significados que Nu. Las reacciones se llevan a cabo en analogía a las indicaciones de R. Mohr, A. Buschauer y W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988] o bien A. Buschauer, Arch. Pharm. 320, 377-380 [1987] o bien P. J. Garratt y S. N. Thorn, Tetrahedron 49, 6885-6898 [1993].

Compuestos de la fórmula general VI ya han sido descritos, por norma general, en el documento WO 98/11128. El compuesto que cae bajo la fórmula general VI, todavía no descrito previamente



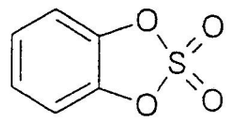
(XI)

se puede preparar fácilmente a partir de 2-amino-2'-nitrobifenilo mediante aminación reductora con 1-(fenilmetil)-4-piperidona, subsiguiente reducción del grupo nitro, ciclación con empleo de N,N'-carbonildiimidazol y separación hidrogenolítica del grupo bencilo basándose en procedimientos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de la fórmula general VII, requeridos como compuestos de partida, se pueden preparar a partir de derivados de fenilalanina de la fórmula general IX precedentemente definida, mediante reacción con sulfatos de la fórmula general

Nu'-Y"-Nu"' (XII)

en la que Nu' e Y" están definidos como precedentemente en el apartado b) y Nu"', que puede ser distinto de Nu' o también igual a Nu', puede adoptar los mismos significados que Nu'. Como sulfatos se prefiere el compuesto cíclico



(XIII)

(véase también: G. E. DuBois y R. A. Stephenson, J. Org. Chem. 45, 5371-5373 [1980]).

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden transformarse, en particular para aplicaciones farmacéuticas, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran para ello en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula I, así obtenidos, en el caso de que éstos contengan una función ácida, por ejemplo un grupo carboxi, se pueden transformar en caso deseado en sus sales por adición con bases inorgánicas u orgánicas, en particular en sales por adición fisiológicamente compatibles, adecuadas para la aplicación farmacéutica. Como bases entran en este caso en consideración, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco, ciclohexilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles poseen propiedades antagonistas de CGRP y muestran buenas afinidades en estudios de fijación del receptor CGRP. Los compuestos presentan propiedades antagonistas de CGRP en los sistemas de ensayo farmacológicos seguidamente descritos.

Para la detección de la afinidad de compuestos de la fórmula general I por receptores de CGRP humanos y de sus propiedades antagonistas se llevaron a cabo los siguientes ensayos:

A. Estudios de fijación con células SK-N-MC (que expresan el receptor de CGRP humano)

Células SK-N-MC se cultivan en "medio de Eagle modificado con Dulbecco". Se retira el medio de cultivos confluentes. Las células se lavan dos veces con tampón PBS (Gibco 041--04190 M), se desprenden mediante la adición de tampón PBS, mezclado con EDTA al 0,02%, y se aíslan mediante centrifugación. Después de la resuspensión en 20 ml de "solución de sales equilibrada" [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. Después de determinar el número de células, las células se homogeneizan con ayuda de una Ultra--Turrax y se centrifugan durante 10 minutos a 3000 x g. El material sobrenadante se desecha y el sedimento se recentrifuga en tampón 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/1.000.000 de células). El homogeneizado se congela a -80°C. Las preparaciones de membrana son estables en estas condiciones durante más de 6 semanas.

Después de la descongelación, el homogeneizado se diluye en la relación 1:10 con tampón de ensayo (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,40) y se homogeneiza

durante 30 segundos con una Ultra-Turrax. 230 µl del homogeneizado se incuban durante 180 minutos a la temperatura ambiente con 50 pM de péptido relacionado con el gen de ^{125}I--yodotirosil-calcitonina (Amersham) y concentraciones crecientes de las sustancias de ensayo en un volumen total de 250 µl. La incubación se finaliza mediante filtración rápida a través de un filtro de fibras de vidrio GF/B tratado con polietilenimina (0,1%) mediante un recolector de células. La radiactividad fijada a la proteína se determina con ayuda de un contador gamma. Como unión no específica se define la radiactividad fijada después de la presencia de 1 µM de CGRP--alfa humano durante la incubación.

El análisis de las curvas de concentración-fijación se efectúa con ayuda de una adaptación de curvas no lineal sustentada por ordenador.

Los compuestos de la fórmula general I muestran en el ensayo descrito valores $CI_{50} \leq 10.000$ nM.

B. Antagonismo de CGRP en células SK-N-MC

Células SK-N-MC (1 millón de células) se lavan dos veces con 250 µl de tampón de incubación (HEPES de Hanks, 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM, BSA al 1%, pH 7,4) y se preincuban durante 15 minutos a 37°C. Después de la adición de CGRP (10 µl) como agonista en concentraciones crecientes (10^{-11} a 10^{-6} M) o bien adicionalmente a la sustancia en 3 a 4 concentraciones diferentes, se incuba de nuevo durante 15 minutos.

A continuación, el AMPc intracelular se extrae mediante la adición de 20 µl de HCl 1 M y centrifugación (2000 x g, 4°C durante 15 minutos). Los materiales sobrenadantes se congelan en nitrógeno líquido y se almacenan a -20°C.

Los contenidos en AMPc de las muestras se determinan mediante radioinmunoensayo (firma Amersham), y los valores pA_2 de sustancias de acción antagonista se calculan gráficamente.

Los compuestos de la fórmula general I muestran en el

modelo de ensayo in vitro descrito propiedades antagonistas de CGRP en un intervalo de dosis entre 10^{-11} y 10^{-5} M.

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la fórmula general I y sus sales con ácidos o bases fisiológicamente compatibles se adecúan, por consiguiente, para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza, en particular migraña o dolor de cabeza de Cluster. Además, los compuestos de la fórmula general I influyen también positivamente sobre las siguientes enfermedades: diabetes mellitus no dependiente de insulina ("NIDDM"), enfermedades cardiovasculares, enfermedades de la piel, en particular lesiones de la piel térmicas y condicionadas por radiación, incluidas quemaduras solares, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedades inflamatorias de las articulaciones (artritis), enfermedades inflamatorias de los pulmones, rinitis alérgica, asma, enfermedades que van acompañadas de una dilatación excesiva de los vasos y de un reducido riego de los tejidos condicionado por lo anterior, por ejemplo choque y sepsis, así como tolerancia a la morfina. Además de ello, los compuestos de la fórmula general I muestran una acción calmante sobre estados de dolor en general y, además, son adecuados para combatir sofocos menopáusicos.

La dosificación necesaria para conseguir un efecto correspondiente asciende, en el caso de administración intravenosa o subcutánea, convenientemente a 0,0001 a 3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal y, en el caso de administración oral, nasal o por inhalación, a 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, en cada caso de 1 a 3 veces al día.

Para ello, los compuestos de la fórmula general I, preparados de acuerdo con la invención, se pueden incorporar en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles de dosificación o supositorios, eventualmente en combina-

ción con otras sustancias activas tales como, por ejemplo, antieméticos, procinéticos, neurolépticos, antidepresivos, antagonistas de neuroquinina, anticonvulsivos, antagonistas del receptor H1 de histamina, antimuscarínicos, bloqueadores β, agonistas α y antagonistas α, ergotalcaloides, analgésicos débiles, antiflogísticos no esteroides, corticosteroides, antagonistas del calcio, agonistas de 5-HT_{1D}, agonistas de 5-HT_{1F} u otros agentes antimigraña, junto con una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes habituales inertes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa, sustancias con contenido en grasa tal como grasa dura o sus mezclas adecuadas.

Para las combinaciones antes mencionadas entran en consideración, por consiguiente, como otras sustancias activas, por ejemplo meloxicam, ergotamina, dihidroergotamina, metoclopramida, domperidon, difenhidramina, ciclicina, prometazina, clorpromazina, dexametasona, flunarizina, dextropropoxifeno, meperidina, propanolol, nadolol, atenolol, clonidina, indoramina, carbamazepina, fenitoína, valproat, amitriptilina, lidocaína, diltiazem o sumatriptano y otros agonistas de 5-HT_{1D} tales como, por ejemplo, naratriptan, zolmitriptan, avitriptan, rizatriptan y eletriptan. En este caso, la dosis para estas sustancias activas asciende, convenientemente, a 1/5 de la dosificación más baja habitualmente aconsejada hasta 1/1 de la dosificación normalmente aconsejada, es decir, por ejemplo, de 20 a 100 mg de sumatriptan.

Otro objeto de la invención es el empleo de los compuestos de la fórmula general I como valiosos coadyuvantes para la creación y purificación (cromatografía de afinidad) de anticuerpos, así como, después de un marcaje radiactivo adecuado, por ejemplo mediante marcaje directo con ^{125}I o ^{131}I

o por titulación de precursores adecuados, por ejemplo mediante reemplazo de átomos de halógeno por tritio, ensayos RIA y ELISA y como coadyuvantes diagnósticos o analíticos en la investigación de neurotransmisores.

Los siguientes Ejemplos deben explicar más detalladamente la invención:

Observaciones previas:

Para todos los compuestos están presentes análisis elementales, IR, UV, ^{1}H-RMN y, por norma general, también espectros de masas satisfactorios. Si no se indica de otro modo, los valores R_f se determinaron con empleo de placas preparadas de CCD de gel de sílice 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, n° de artículo 5729) sin saturación en la cámara. En el caso de que falten datos más precisos para la configuración, queda abierto el que se trate de enantiómeros puros o de si se ha manifestado una racemización parcial o incluso completa. Para la cromatografía se utilizaron los siguientes agentes eluyentes o mezclas de agentes eluyentes:

FM1 = diclorometano/ciclohexano/metanol/amoníaco 7/1,5/1,5/0,2 (v/v/v/v)

FM2 = diclorometano/metanol/amoníaco 7,5/2,5/0,5 (v/v/v)

FM3 = diclorometano/metanol 8/2 (v/v)

FM4 = diclorometano/acetato de etilo/metanol/ciclohexano/amoníaco acuoso concentrado = 59/25/7,5/7,5/1 (v/v/v/v/v)

FM5 = acetato de etilo/diclorometano = 7/3 (v/v)

FM6 = acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1 (v/v)

FM7 = diclorometano/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 80/20/1 (v/v/v).

En la descripción de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas:

P.f.: punto de fusión

(D): (descomposición)

DIEA: N,N-diisopropil-N-etilamina

Boc: (1,1-dimetiletoxi)carbonilo

TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt: 1-hidroxibenzotriazol hidrato
CDT: 1,1'-carbonildi-(1,2,4-triazol)
THF: tetrahidrofurano
DMF: dimetilformamida
Fmoc: (9-fluorenilmetoxi)carbonilo
EE: ester etílico de ácido acético
PE: éter de petróleo
LM: disolvente

Ejemplo 1

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]metilsulfoniliminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

a) **1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)metilsulfonilimino-metil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina**

La mezcla a base de 0,5 g (1,716 milimoles) de carbonato de N-metanosulfonilimino-difenilo, 0,72 g (1,005 milimoles) de bis-(trifluoroacetato) de 1-(4-amino-3,5-dibromo-D-fenilalanil)-4-(1-piperidinil)-piperidina, 0,5 ml (3,0 milimoles) de DIEA y 50 ml de diclorometano se agitaron durante 1 hora a la temperatura ambiente, luego se concentraron en vacío, se recogieron de nuevo en 50 ml de diclorometano, se lavaron sucesivamente en cada caso con 20 ml de lejía de sosa 0,5 N y agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron por evaporación en vacío. El producto bruto obtenido en un rendimiento de 0,67 g (97% del teórico) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación ulterior.

b) **1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]metilsulfoniliminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina**

La mezcla a base de 0,4 g (0,584 milimoles) de 1-[4-ami-

no-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)metilsulfoniliminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina, 0,46 g (1,989 milimoles) de 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 10 ml de 2-pentanol se hirvió a reflujo durante 14 horas. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice MN 60, Macherey-Nagel, 30-60 µm) con empleo de al principio diclorometano y luego metanol/amoníaco concentrado (9/1 v/v) para la elución. Después de la elaboración habitual, se obtuvieron 130 mg (27% del teórico) de un producto sólido amorfo e incoloro.

IR (KBr): 1664 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,53 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 821/823/825 (Br_2)

Ejemplo 2

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

a) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1a), a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo y bis-(trifluoroacetato) de 1-(4-amino-3,5-dibromo-D-fenilalanil)-4-(1-piperidinil)-piperidina en rendimiento cuantitativo. El producto bruto obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación ulterior.

b) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-

-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 43% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1664 cm^{-1} (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,48 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 768/770/772 (Br_2)

Ejemplo 3

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]fenilsulfoniliminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

a) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)fenilsulfoniliminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1a), a partir de carbonato de N-bencenosulfonil-iminodifenilo y bis-(trifluoroacetato) de 1-(4-amino-3,5-dibromo-D-fenilalanil)-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 60% del teórico. Sustancia incolora y amorfa de R_f 0,41 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 9/1/0,1).

b) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]fenilsulfoniliminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)fenilsulfoniliminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 33% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1664 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,50 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 883/885/887 (Br_2)

Ejemplo 4

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-

-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

a) 1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1a), a partir de carbonato de N-cianimino-difenilo y bis-(trifluoroacetato) de 1-(3,5-dibromo-D-tirosil)-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 23% del teórico. Después de mezclar triturando con t-butilmetiléter/isopropanol (1/1 v/v): sustancia incolora y amorfa.

b) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 20% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,28 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 769/771/773 (Br_2)

Ejemplo 5

1-[N^2-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]metilsulfoniliminometil]-D-tirosil]-L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina

a) 1-[N^2-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]metilsulfoniliminometil]-D-tirosil]-N^6-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina

A la solución de 1,0 g (1,402 milimoles) de 1-[N^2-[3,5-dibromo-D-tirosil]-N^6-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-L-lisil]-4-

-(4-piridinil)-piperazina en 50 ml de dioxano se añadieron 0,4 g (1,373 milimoles) de carbonato de N-(metanosulfonil)--iminodifenilo y se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de la reacción completa (CCD), se agregaron 0,33 g (1,427 milimoles) de 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)--2(1H)-quinazolinona y se hirvió durante 6 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío, y el residuo remanente se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice MN 60, Macherey-Nagel, 30-60 μm) con empleo de al principio diclorometano y luego metanol/amoníaco concentrado (9/1 v/v) para la elución. Después de la elaboración habitual, se obtuvieron 590 mg (41% del teórico) de un producto sólido amorfo e incoloro.

IR (KBr): 1655 cm^{-1} (C=O)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 1045/1047/1049 (Br_2)

b) 1-[N^2-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin--3-il)-1-piperidinil]metilsulfoniliminometil]-D-tirosil]-L--lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina

A una mezcla a base de 0,58 g (0,554 milimoles) de 1--[N^2-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3--il)-1-piperidinil]metilsulfoniliminometil]-D-tirosil]-N^6--(1,1-dimetiletoxicarbonil)-L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina en 20 ml de cloruro de metileno se añadieron 10 ml de ácido trilfuoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente y, a continuación, se concentró en vacío. El residuo remanente se recogió en 50 ml de agua y se alcalinizó cuidadosamente con hidrógenocarbonato de sodio sólido. El precipitado resultante se filtró con succión, se lavó bien con agua y luego con t-butilmetiléter y, por último, se secó al aire. Se obtuvieron 0,36 g (69% del teórico) de un sólido incoloro y amorfo.

IR (KBr): 1649 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,07 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 945/947/949 (Br_2)

Ejemplo 6

1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]fenilsulfoniliminometil]-D-tirosil]-L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina

a) **1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]fenilsulfoniliminometil]-D-tirosil]-N⁶-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina**

Preparada análogamente al Ejemplo 5a), a partir de carbonato de N-(bencenosulfonil)-iminodifenilo, 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[N²-(3,5-dibromo-D-tirosil]-N⁶-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina en un rendimiento de 43% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1657 cm^{-1} (C=O)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 1107/1109/1111 (Br_2)

$(M+H+Na)^{++}$ = 565/566/567 (Br_2)

b) **1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]fenilsulfoniliminometil]-D-tirosil]-L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina**

Preparada análogamente al Ejemplo 5b), a partir de 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]fenilsulfoniliminometil]-D-tirosil]-N⁶-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-L-lisil]-4-(4-piridinil)-piperazina y ácido trifluoroacético en un rendimiento de 91% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1649 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0,13 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 1007/1009/1111 (Br_2)

Ejemplo 7

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazo-

lin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1--metil-4-piperidinil)-piperidina

La mezcla a base de 0,35 g (1,469 milimoles) de carbonato de N-ciano-iminodifenilo, 0,75 g (1,493 milimoles) de 1-[4-amino-3,5-dibromo-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperidina y 30 ml de diclorometano anhidro se agitó durante 14 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se liberó de disolvente, en última instancia en vacío, y el residuo se mezcló con 0,35 g (1,513 milimoles) de 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 20 ml de 2-pentanol y se hirvió a reflujo durante 24 horas. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice MN 60, Macherey-Nagel, 30-60 μm) con empleo de al principio diclorometano y luego metanol/amoníaco concentrado (9/1 v/v) para la elución. Después de la elaboración habitual, se obtuvieron 700 mg (61% del teórico) de un producto sólido amorfo e incoloro.

IR (KBr): 1668 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,87 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 80/20/2 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 782/784/786 (Br_2)

Ejemplo 8

1-[4-bromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-(1--piperidinil)-piperidina

a) 1-[4-bromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1a), pero con empleo de dioxano como disolvente, a partir de carbonato de N-ciano--iminodifenilo y bis-(trifluoroacetato) de 1-(4-bromo-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil)-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 51% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

b) 1-[4-bromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[4-bromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 45% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1664 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,37 (agente eluyente: diclorometano/acetato de etilo/ciclohexano/metanol/amoníaco concentrado 60/16/5/5/0,6 v/v/v/v/v)

EM: M^+ = 702/704 (Br_2)

Ejemplo 9

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(4-piridinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(4-piridinil)-piperazina en un rendimiento de 10% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1657 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,68 (agente eluyente: metanol)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 764/766/768 (Br_2)

Ejemplo 10

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-piridinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 7, a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo, 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-D-fenilala-

nil]-4-(4-piridinil)-piperazina en un rendimiento de 43% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1660 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,27 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 9/1/0,1 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 763/765/767 (Br_2)

Ejemplo 11

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)--1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 7, a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo, 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[3,5-dibromo-D-tirosil]-4-(4--piridinil)-piperazina en un rendimiento de 12% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 2175 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,22 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 8/2/0,2 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 783/785/787 (Br_2)

Ejemplo 12

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)--1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 7, a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo, 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[3,5-dibromo-D-tirosil]-4-(4--metil-1-piperazinil)-piperidina en un rendimiento de 13% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1674 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,30 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 8/2/0,2 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 784/786/788 (Br_2)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.
Enterprise Content Management & BPM

91

Item	Expediente No	0001733	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Artefinal

Ejemplo 13

1-[4-bromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-3,5-dimetil-D,L-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 7, a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo, 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[4-bromo-3,5-dimetil-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 44% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1666 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,63 (agente eluyente: diclorometano/ciclohexano/metanol/amoníaco concentrado 70/15/15/2 v/v/v/v)

EM: M^+ = 716/718 (Br_2)

Ejemplo 14

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-4-fenil-2(1H)-oxoimidazol-1-il]-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina

a) **1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina**

Preparada análogamente al Ejemplo 1a), a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo y bis-(trifluoroacetato) de 1-(4-amino-3,5-dibromo-D-fenilalanil)-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina en un rendimiento de 82% del teórico. Sustancia incolora y cristalina de R_f 0,56 (FM1).

IR (KBr): 1610 (C=O), 2195 (CN) cm^{-1}

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 646/648/650 (Br_2)

b) **1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-4-fenil-2(1H)-oxoimidazol-1-il]-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina**

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-4-fenil-2(2H)-imidazolona y 1-[4-

-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]--4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina en un rendimiento de 19% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1699 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,15 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 9/1/0,1 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 796/798/800 (Br_2)

Ejemplo 15

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo--1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3--(1-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)--ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D--fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina en un rendimiento de 5% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1653 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,27 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 9/1/0,1 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 797/799/801 (Br_2)

Ejemplo 16

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo--1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

a) **1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina**

Preparada análogamente al Ejemplo 1a), a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo y 1-(4-amino-3,5-dibromo-D-fenilalanil)-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 93% del teórico. Sustancia incolora y cristalina de R_f 0,25 (agente eluyente: diclorometano/metanol 9/1 v/v).

IR (KBr): 1616 (C=O), 2197 (CN) cm^{-1}
ESI-EM: $(M+H)^+$ = 631/633/635 (Br_2)

b) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 2,4-dihidro-2-(4-piperidinil)-5-fenil-1,2,4-triazol-3(3H)-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 31% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.
IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}
R_f: 0,26 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 9/1/0,1 v/v/v)
ESI-EM: $(M+H)^+$ = 781/783/785 (Br_2)

Ejemplo 17

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 22% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.
IR (KBr): 1658 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}
R_f: 0,33 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 9/1/0,1 v/v/v)
ESI-EM: $(M+H)^+$ = 782/784/786 (Br_2)

Ejemplo 18

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

a) 1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1a), a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo y 1-(3,5-dibromo-D-tirosil)-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 51% del teórico. Sustancia incolora y cristalina de R_f 0,86 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 75/25/5 v/v/v).

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 632/634/636 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 630/632/634 (Br_2)

b) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 2,4-dihidro-2-(4-piperidinil)-5-fenil-1,2,4-triazol-3(3H)-ona y1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 32% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,33 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 782/784/786 (Br_2)

Ejemplo 19

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 40% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,44 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 783/785/787 (Br_2)

Ejemplo 20

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-metil-1-piperidinil)-piperazina

a) 1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1a), a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo y 1-(3,5-dibromo-D-tirosil)-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina en un rendimiento de 44% del teórico. Sustancia incolora y cristalina de R_f 0,50 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 75/25/5 v/v/v).

IR (KBr): 1622 (C=O) cm^{-1}

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 647/649/651 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 645/647/649 (Br_2)

b) 1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 2,4-dihidro-2-(4-piperidinil)-5-fenil-1,2,4-triazol-3(3H)-ona y1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina en un rendimiento de 20% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1701 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,18 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 8/2/0,2 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 797/799/801 (Br_2)

Ejemplo 21

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1-metil-1-piperidinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3--(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)--ona y 1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]--4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina en un rendimiento de 32% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,19 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 8/2/0,2 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 798/800/802 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 796/798/800 (Br_2)

Ejemplo 22

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo--1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

a) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1a), a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo y 1-(4-amino-3,5-dibromo--D-fenilalanil)-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina en un rendimiento de 38% del teórico. Sustancia incolora y cristalina de R_f 0,57 (FM1).

IR (KBr): 1689 (C=O) cm^{-1}

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 646/648/650 (Br_2)

b) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)--oxo-1,2,4-triazol-2-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 2,4--dihidro-2-(4-piperidinil)-5-fenil-1,2,4-triazol-3(3H)-ona y1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina en un rendimiento de 9% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1701 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,33 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 796/798/800 (Br_2)

Ejemplo 23

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo--1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-1-piperidinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 3--(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)--ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D--fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina en un rendimiento de 15% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,19 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 797/799/801 (Br_2)

Ejemplo 24

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)--1-piperidinil]cianiminometil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4--(1-metil-1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 7, a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo, 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[3,5-dibromo-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-(1-metil-1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 49% del teórico. Sustancia incolora y cristalina.

IR (KBr): 1668 (C=O), 2175 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,5 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 781/783/785 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 779/781/783 (Br_2)

Ejemplo 25

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)--1-piperidinil]cianiminometil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-

-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 7, a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo, 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[3,5-dibromo-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 34% del teórico. Sustancia incolora y cristalina.

IR (KBr): 1664 (C=O), 2175 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,55 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 767/769/771 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 765/767/769 (Br_2)

Ejemplo 26

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-(4-piridinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 7, a partir de carbonato de N-ciano-iminodifenilo, 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil)-2(1H)-quinazolinona y 1-[3,5-dibromo-4-metil-D,L-fenilalanil]-4-(4-piridinil)-piperazina en un rendimiento de 6% del teórico. Sustancia incolora y cristalina.

IR (KBr): 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,60 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 762/764/766 (Br_2)

Ejemplo 27

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 1,3-dihidro-3-(4-piperidinil)-imidazo[4,5-c]quinolin-2(2H)-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 9% del teórico. Sustancia incolora y amorfa.

IR (KBr): 1712 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,45 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 805/807/809 (Br_2)

Ejemplo 28

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro--2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 7--metoxi-3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 51% del teórico. Cristales incoloros (en acetona).

IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,65 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 812/814/816 (Br_2)

Ejemplo 29

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(5,7-dihidro-6-oxodibenzo[d,f]-[1,3]diazepin-5-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

a) 2-nitro-2'-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]-bifenilo

A la solución de 30,0 g (0,140 moles) de 2-amino-2'-nitro-bifenilo y 111,5 g (0,630 moles) de 1-(fenilmetil)-4-piperidona en 1200 ml de diclorometano se añadieron en porciones, manteniendo una temperatura de reacción de 0°C, en total 140,5 g (0,630 moles) de triacetoxiborohidruro de sodio y, a continuación, se agitó durante 14 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se alcalinizó con sosa, la fase en diclorometano se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo se digerió con metanol, tras lo cual se filtró. El filtrado se concentró por evaporación y el residuo remanente se purificó por cromatografía en

óxido de aluminio (etapa de actividad 3) con empleo de PE/EE 9/1 (v/v) como eluyente. Las fracciones correspondientes se reunieron, se liberaron de disolvente y se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación ulterior. Rendimiento: 40,0 g (74% del teórico).

b) 2-amino-2'-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]-bifenilo

La solución de 40,0 g (0,103 moles) de 2-nitro-2'-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]-bifenilo en 500 ml de metanol se hidrogenó durante 2 horas en presencia de rodio humedecido con agua al 5 por ciento. El catalizador se separó por filtración, la solución obtenida se concentró por evaporación y el producto bruto, así obtenido, se utilizó en la siguiente etapa sin purificación ulterior.
Rendimiento: 36,0 g (98% del teórico).

c) 5,7-dihidro-5-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-dibenzo-[d,f][1,3]diazepin-6-ona

A la solución de 36,0 g (0,101 moles) de 2-amino-2'-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]-bifenilo en 200 ml de dimetilformamida se añadieron 40,5 g (0,250 moles) de N,N'-carbonil-diimidazol, a continuación la mezcla se agitó durante 2 horas a 100°C, tras lo cual el disolvente se separó en vacío. El residuo se mezcló agitando con agua y después se extrajo hasta agotamiento con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se clarificaron con carbón activo y se concentraron por evaporación. El residuo (60 g) se purificó por cromatografía en óxido de aluminio con una etapa de actividad 3 con empleo de PE/EE 2/1 (v/v). A partir de las correspondientes fracciones se obtuvo el compuesto buscado en un rendimiento de 6,2 g (16% del teórico).

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

R_f: 0,35 (agente eluyente: diclorometano/metanol 9,5/0,5 v/v)

EM: $M^+ = 383$

d) 5,7-dihidro-5-(4-piperidinil)-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-ona

La solución de 6,0 g (0,016 moles) de 5,7-dihidro-5-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-ona en 200 ml de metanol se hidrogenó a 50°C en presencia de 1,5 g de paladio/carbono al 10 por ciento hasta la finalización de la absorción de hidrógeno. Después de separar el catalizador y el disolvente, se obtuvieron 3,5 g (76% del teórico) del compuesto buscado que se empleó en la siguiente etapa sin purificación ulterior.

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

R_f: 0,15 (FM1)

EM: M^+ = 293

e) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(5,7-dihidro-6-oxodibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 5,7-dihidro-5-(4-piperidinil)-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 25% del teórico. Cristales incoloros.

IR (KBr): 1684 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0,65 (FM1)

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

Ejemplo 30

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianoiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 7-metoxi-3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianoiminometil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina en un rendimiento de 53% del teórico. Cristales incoloros (di-

isopropiléter).

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

R_f: 0,75 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 70/25/5 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 827/829/831 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 825/827/829 (Br_2)

Ejemplo 31

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]quinolin-3-il]-1-piperidinil]cianoiminometil]-D-fenil-alanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 1,3-dihidro-3-(4-piperidinil)-imidazo[4,5-c]quinolin-2(2H)-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianoiminometil]-D-fenil-alanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)piperazina en un rendimiento de 13% del teórico. Sustgancia incolora y cristalina.

IR (KBr): 1711 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0,70 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 70/25/5 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 820/822/824 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 818/820/822 (Br_2)

Ejemplo 32

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]sulfonil]-D-fenil-alanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

a) **1-[4-amino-3,5-dibromo-N-(2-hidroxifenoxisulfonil)-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina**

Bajo enfriamiento externo con hielo se añadieron, a la solución de 2,000 g (3,974 milimoles) de 1-(4-amino-3,5-dibromo-D-fenilalanil)-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina y 0,61 ml (0,004 milimoles) de trietilamina en 50 ml de dimetilformamida, 1,377 g (7,998 milimoles) de sulfato de

pirocatequina y, a continuación, se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo adicional y durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío a una temperatura máxima del baño de +40°C, el residuo se mezcló triturando con dietiléter, se secó al aire y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación ulterior. Rendimiento: 2,68 g (100% del teórico).
R_f: 0,30 (FM1).

b) 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]sulfonil]-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

La mezcla a base de 2,680 g (3,968 milimoles) de 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-(2-hidroxifenoxisulfonil)-D-fenilalanil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina, 1,472 g (6,00 milimoles) de 3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona y 100 ml de dioxano se hirvió a reflujo durante 1 hora, luego se concentró por evaporación en vacío y el residuo se incorporó con agitación en 200 ml de solución amoniacal acuosa al 10 por ciento. La mezcla, así obtenida, se extrajo hasta agotamiento con éster etílico de ácido acético. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice MN 60, Macherey-Nagel, 30-60 µm) con empleo de FM1 como eluyente. Las fracciones adecuadas se reunieron, se concentraron por evaporación, el residuo se mezcló triturando con dietiléter, se filtró con succión y se secó en vacío. Se obtuvieron 0,1 g (3,1% del teórico) del compuesto buscado en forma de cristales incoloros de R_f 0,65 (FM1).
IR (KBr): 1657 (C=O) cm^{-1}
ESI-EM: $(M+H)^+$ = 809/811/813 (Br_2)

Ejemplo 33

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-

-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D--tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 7--metoxi-3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona y 1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D--tirosil]-4-(1-piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 24% del teórico. Cristales incoloros (dietiléter).

IR (KBr): 1653 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0,31 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 813/815/817 (Br_2)

Ejemplo 34

1-[3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo--1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianiminometil]-D--tirosil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 7--metoxi-3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona y 1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D--tirosil]-4-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina en un rendimiento de 23% del teórico. Cristales incoloros (dietiléter).

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

R_f: 0,42 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 75/25/5 v/v/v)

ESI-EM: $(M-H)^-$ = 826/828/830 (Br_2)

Ejemplo 35

1-[3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-2(2H)-oxomidazo[4,5-c]-quinolin-3-il]-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4--(1-piperidinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 1,3--dihidro-3-(4-piperidinil)-imidazo[4,5-c]quinolin-2(2H)-ona y1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1--piperidinil)-piperidina en un rendimiento de 10% del teórico. Sustancia incolora y cristalina.

IR (KBr): 1709 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0,21 (FM1)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 806/808/810 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 804/806/808 (Br_2)

Ejemplo 36

1-[3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-2(2H)-oxomidazo[4,5-c]-quinolin-3-il]-1-piperidinil]cianiminometil]-D-tirosil]-4--(1-metil-4-piperidinil)-piperazina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 1,3--dihidro-3-(4-piperidinil)-imidazo[4,5-c]quinolin-2(2H)-ona y1-[3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-tirosil]-4-(1--metil-4-piperidinil)-piperazina en un rendimiento de 31% del teórico. Sustancia incolora y cristalina.

IR (KBr): 1635, 1705 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0,07 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 80/20/2 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 821/823/825 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 819/821/823 (Br_2)

Ejemplo 37

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro--2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]cianimino-metil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 7--metoxi-3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenilalanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina en un rendimiento del 21% del teórico. Cristales incoloros (dietiléter).

R_f: 0,53 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 80/20/2 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 827/829/831 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 825/827/829 (Br_2)

$(M+Na)^+$ = 849/851/853 (Br_2)

Ejemplo 38

1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]quinolin-3-il]-1-piperidinil]cianiminometil]-D-fenil-alanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1b), a partir de 1,3-dihidro-3-(4-piperidinil)-imidazo[4,5-c]quinolin-2(2H)-ona y 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[(fenoxi)cianiminometil]-D-fenil-alanil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-piperidina en un rendimiento de 8% del teórico. Sustancia incolora y cristalina (diisopropiléter).

IR (KBr): 1714 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0,43 (agente eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 80/20/2 v/v/v)

ESI-EM: $(M+H)^+$ = 820/822/824 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 818/820/822 (Br_2)

Los siguientes Ejemplos describen la preparación de formas de aplicación farmacéuticas que, como principio activo, contienen un compuesto arbitrario de la 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 al tamaño de grano necesario para inhalativos. El principio activo molido se mezcla homogéneamente con la lactosa. La mezcla se envasa en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo II

Solución para inhalación para Respimat® con 1 mg de principio activo

Composición:
1 carrera contiene:

Principio activo	1,0	mg
Cloruro de benzalconio	0,002	mg
Edetato disódico	0,0075	mg
Agua purificada hasta	15,0	µl

Procedimiento de preparación:

El principio activo y el cloruro de benzalconio se disuelven en agua y se envasan en cartuchos de Respimat®.

Ejemplo III

Solución para inhalación para nebulizadores 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 hasta	20,0	ml

Procedimiento de preparación:

El principio activo, cloruro de sodio y cloruro de benzalconio se disuelven en agua.

Ejemplo IV

Aerosol de dosificación con gas propulsor con 1 mg de principio activo

Composición:
1 carrera contiene:

Principio activo	1,0 mg
Lecitina	0,1 %
Gas propulsor hasta	50,0 µl

Procedimiento de preparación:

El principio activo micronizado se suspende homogéneamente en la mezcla a base de lecitina y gas propulsor. La suspensión se envasa en un recipiente de presión con válvula de dosificación.

Ejemplo V

Esprai 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 hasta	0,1	ml

Procedimiento de preparación:

El principio activo y los coadyuvantes se disuelven en agua y se envasan en un recipiente correspondiente.

Ejemplo VI

Solución para inyección con 5 mg de sustancia activa por cada 5 ml

Composición:		
Sustancia activa	5	mg
Glucosa	250	mg
Albúmina de suero humano	10	mg
Glicofurol	250	mg
Agua para fines de inyección hasta	5	ml

Preparación:

Disolver glicofurol y glucosa en agua para fines de inyección (afi); añadir albúmina de suero humano; disolver el principio activo bajo calentamiento; completar con afi hasta el volumen de la tanda; envasar en ampollas bajo gasificación con nitrógeno.

Ejemplo VII

Solución para inyección con 100 mg de sustancia activa por cada 20 ml

Composición:		
Sustancia activa	100	mg
Dihidrógenofosfato monopotásico = KH_2PO_4	12	mg
Hidrogenofosfato disódico = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2	mg
Cloruro de sodio	180	mg
Albúmina de suero humano	50	mg
Polysorbat 80	20	mg
Agua para fines de inyección hasta	20	ml

Preparación:

Disolver Polysorbat 80, cloruro de sodio, dihidrógeno-fosfato monopotásico e hidrogenofosfato disódico en agua para fines de inyección (afi); añadir albúmina de suero humano; disolver el principio activo bajo calentamiento; completar con afi hasta el volumen de la tanda; envasar en ampollas.

Ejemplo VIII

Liofilizado con 10 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	10	mg
Manita	300	mg
Albúmina de suero humano	20	mg

Preparación:

Disolver la manita en agua para fines de inyección (afi); añadir albúmina de suero humano; disolver el principio activo bajo calentamiento; completar con afi hasta el volumen de la tanda; envasar en viales; liofilizar.

Disolvente para el liofilizado:

Polysorbat 80 = Tween 80	20	mg
Manita	200	mg
Agua para fines de inyección hasta	10	ml

Preparación:

Disolver Polysorbat 80 y manita en agua para fines de inyección (afi); 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 homogéneamente la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz; granular con una solución acuosa de

Povidona; mezclar con 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
Acido silícico, muy disperso	5	mg
Estearato de magnesio	2,5	mg

Preparación:

Mezclar homogéneamente la sustancia activa, el almidón de maíz y el ácido silícico; mezclar con estearato de magnesio; envasar la mezcla en una máquina envasadora de cápsulas en cápsulas de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo XI

Supositorios con 50 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	50	mg
Grasa dura (grasa sólida) c.s. hasta	1700	mg

Preparación:

Fundir la grasa dura a aproximadamente 38°C; dispersar homogéneamente la sustancia activa molida en la grasa dura fundida; después del enfriamiento, verter en moldes previamente enfriados hasta aproximadamente 35°C.

Ejemplo XII

Solución acuosa para la aplicación nasal con 10 mg sustancia

activa

Composición:

Sustancia activa	10,0 mg
Acido clorhídrico en la cantidad necesaria para la formación de una sal neutra	
Ester metílico de ácido parahidroxibenzoico (PHB)	0,01 mg
Ester propílico de ácido parahidroxibenzoico (PHB)	0,005 mg
Agua purificada hasta	1,0 ml

Preparación:

El principio activo se disuelve en agua purificada; se añade ácido clorhídrico hasta que la solución se vuelve transparente; se añaden éster metílico y propílico de PHB; la solución se completa con agua purificada hasta el volumen de la tanda. La solución se filtra en condiciones estériles y se envasa en un recipiente correspondiente.

Ejemplo XIII

Solución acuosa para la aplicación nasal con 5 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	5	mg
1,2-propanodiol	300	mg
Hidroxietilcelulosa	5	mg
Acido sórbico	1	mg
Agua purificada hasta	1	ml

Preparación:

El principio activo se disuelve en 1,2-propanodiol; se prepara una solución de hidroxietil-celulosa en ácido sórbico con contenido en agua purificada y se añade a la solución de principio activo; la solución se filtra en condiciones estériles y se envasa en un recipiente correspondiente.

Ejemplo XIV

Solución acuosa para la aplicación intravenosa con 5 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	5	mg
1,2-propanodiol	300	mg
Manita	50	mg
Agua para fines de inyección (afi) hasta	1	ml

Preparación:

El principio activo se disuelve en 1,2-propanodiol; la solución se completa con afi hasta aproximadamente el volumen de la tanda; se añade la manita y se completa con afi hasta el volumen de la tanda; la solución se filtra en condiciones estériles, se envasa en recipientes individuales y se somete a autoclave.

Ejemplo XV

Formulación liposomal para la inyección intravenosa con 7,5 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	7,5	mg
Lecitina de huevo, por ejemplo Lipoid E 80	100,0	mg
Colesterol	50,0	mg
Glicerol	50,0	mg
Agua para fines de inyección hasta	1,0	ml

Preparación;

El principio activo se disuelve en una mezcla a base de lecitina y colesterol; la solución se añade a una mezcla a base de glicerol y afi y se homogeneiza mediante homogeneización a alta presión o técnica de microfluidizador; la formu-

lación liposomal, así obtenida, se envasa en un correspondiente recipiente en condiciones asépticas.

Ejemplo XVI

Suspensión para la aplicación nasal con 20 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	20,0 mg
Carboximetilcelulosa (CMC)	20,0 mg
Tampón de monohidrógenofosfato sódico/dihidrógenofosfato sódico pH 6,8	c.s.
Cloruro de sodio	8,0 mg
Ester metílico de ácido parahidroxibenzoico	0,01 mg
Ester propílico de ácido parahidroxibenzoico	0,003 mg
Agua purificada hasta	1,0 ml

Preparación:

El principio activo se suspende en una solución acuosa de CMC; los otros componentes se añaden sucesivamente a la suspensión y la suspensión se completa hasta el volumen de la tanda con agua purificada.

Ejemplo XVII

Solución acuosa para la aplicación subcutánea con 10 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	10,0 mg
Tampón de monohidrógenofosfato de sodio/dihidrógenofosfato de sodio c.s. hasta pH	7,0
Cloruro de sodio	4,0 mg
Agua para fines de inyección hasta	0,5 ml

Preparación:

El principio activo se disuelve en la solución de tampón fosfato y, después de la adición de la sal común, se completa hasta el volumen de la tanda con agua. La solución se filtra en condiciones estériles y se somete a autoclave después de incorporarla en un correspondiente recipiente.

Ejemplo XVIII

Suspensión acuosa para la aplicación subcutánea con 5 mg de sustancia activa

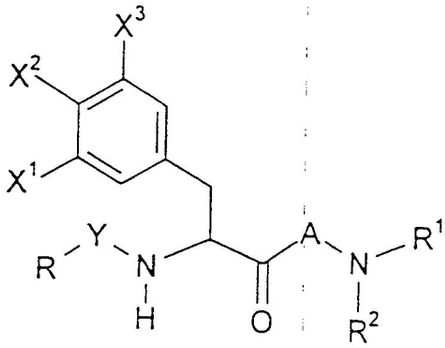
Composición:	
Sustancia activa	5,0 mg
Polysorbat 80	0,5 mg
Agua para fines de inyección	0,5 ml

Preparación:

El principio activo se suspende en la solución de Polysorbat 80 y se desmenuza hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 1 µm mediante una técnica de dispersión adecuada (por ejemplo molienda en húmedo, homogeneización a alta presión, microfluidización, etc.). La suspensión se envasa en un correspondiente recipiente en condiciones asépticas.

REIVINDICACIONES

1.- Amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general



(I),

en la que

R significa el grupo 1-piperidinilo, que en posición 4 está sustituido con un aza-, diaza- o triaza-heterociclo de 5 a 7 miembros, unido a través de un átomo de nitrógeno, insaturado una vez o dos veces, que contiene uno o dos grupos carbonilo enlazados con un átomo de nitrógeno,

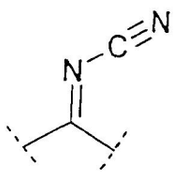
pudiendo estar sustituidos los heterociclos precedentemente mencionados en un átomo de carbono con un grupo fenilo eventualmente sustituido,

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de benceno, piridina, diazina, 1,3-oxazol, tiofeno, furano, tiazol, pirrol, N-metil--pirrol, quinolina, imidazol o N-metil-imidazol, o pudiendo estar condensados con benzo dos dobles enlaces olefínicos en uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados,

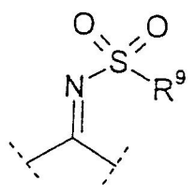
y pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos el grupo fenilo precedentemente mencionado, así como los heterociclos condensados con benzo, tieno, pirido y diazino en el esqueleto de carbonos, adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, grupos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, grupos nitro,

alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, fenilo, fenilalcoxi, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxi, amino, acetilamino, propionilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoilmetilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-1-azepinil)carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminoalquilo, alquilaminocarbonilamino, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

Y significa los radicales divalentes



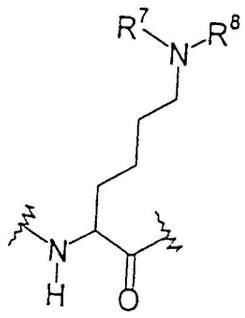
, $-SO_2-$ o



en donde R^9 representa un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi,

X^1, X^2 y X^3, que pueden ser iguales o diferentes, significan el átomo de hidrógeno, el átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo ramificado o no ramificado, un grupo alcoxi, trifluorometilo, dialquilaminoalquilo, dialquilaminoalcoxi, nitro, hidroxi, amino, acetilamino, metilsulfoniloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo,

A significa un enlace o el radical divalente, enlazado a través del grupo -CO con el grupo NR^1R^2 de la fórmula I



(II),

en el que

R^7 representa el átomo de hidrógeno o el grupo metilo,

R^8 representa el átomo de hidrógeno, el grupo metilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o acetilo,

R^1 significa el átomo de hidrógeno,

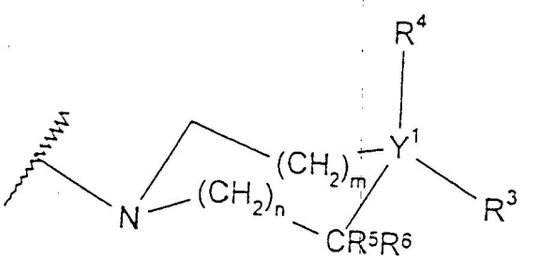
un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono que, en posición ω, puede estar sustituido con un grupo ciclohexilo, fenilo, piridinilo, diazinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-(1-piperidinil)-1-piperidinilo, 4-morfolinilo, hexahidro-1H-1-azepinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino, 4-alquil-1-piperazinilo ó 4-(ω-hidroxialquil)-1-piperazinilo,

un grupo fenilo o piridinilo,

pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los radicales heterocíclicos y los grupos fenilo precedentemente mencionados, adicionalmente en el esqueleto de carbonos, con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, alcoxi, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, ciano, metilsulfoniloxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^2 significa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un grupo fenilo o piridinilo, o

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



(III),

en la que

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^4 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

m significa los números 0, 1 ó 2,

n significa los números 0, 1 ó 2,

R^3 significa el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoiminometilo, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilamino, fenilaminocarbonilamino, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo o carboxi,

un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridinilcarbonilo o fenilcarbonilo que, en cada caso en el esqueleto de carbonos, pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, ciano, carboxi, carbalcoxi, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(dialquilamino)alquilo, ω-(dialquilamino)hidroxialquilo, ω-(carboxi)alcanoílo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

un grupo azacicloalquilo de 4 a 10 miembros, un grupo oxaza-, tiaza- o diaza-cicloalquilo de 5 a 10 miembros,

o un grupo azabicicloalquilo de 6 a 10 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono,

un grupo 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo ó 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo,

pudiendo estar sustituidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, así como los grupos 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo y 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo en el anillo con un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, con un grupo alcanoílo, dialquilamino, fenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, carboxialcanoílo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, con un grupo cicloalquilcarbonilo, azacicloalquilcarbonilo, diazacicloalquilcarbonilo u oxazacicloalquilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo en el anillo,

abarcando las partes alicíclicas contenidas en estos sustituyentes 3 a 10 miembros del anillo y abarcando las partes heteroalicíclicas en cada caso 4 a 10 miembros del anillo, y

los radicales fenilo y piridinilo precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos, por su parte, con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, ciano, carboxi, carbalcoxi, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(carboxi)alcanoílo, trifluorometoxi, trifluormetiltio, trifluorometil-

sulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, o

R^3, junto con R^4 e Y^1, significa un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que el grupo metileno puede estar reemplazado por un grupo -NH- o -N(alquilo)-, pudiendo estar reemplazado un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno dentro del grupo R^3 por un radical protector,

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo o hexahidro-1H-1-azepinilo, un grupo alcoxicarbonilo, el grupo ciano o aminocarbonilo o un par de electrones libres, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, y

R^5 y R^6 significan en cada caso un átomo de hidrógeno o, si Y^1 es un átomo de carbono, R^4, junto con R^6, representa también otro enlace carbono-carbono, estando R^3 definido como se ha mencionado precedentemente y R^5 representa un átomo de hidrógeno, o

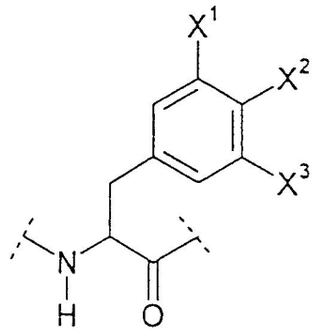
si Y^1 es un átomo de carbono, R^4, junto con R^6, representa también otro enlace carbono-carbono y R^3, junto con R^5 y el doble enlace incluido, representa un carbociclo o heterociclo monocíclico o bicíclico, de cinco a siete miembros, parcialmente hidrogenado o aromático,

pudiendo abarcar todos los grupos alquilo y alcoxi precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, 1 a 7 átomos de carbono, y

pudiendo abarcar todos los grupos cicloalquilo precedentemente mencionados, así como los grupos cicloalquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, 5 a 10 átomos de carbono,

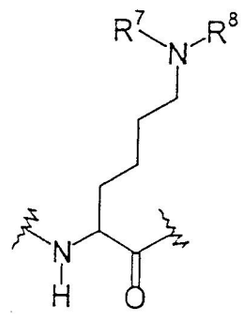
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

2.- Amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que la estructura parcial de aminoácido de la fórmula



(IV)

está configurada D o (R) y, en relación con la estructura parcial de aminoácido, eventualmente presente en el radical A, de la fórmula



(II)

está configurada L o (S).

3.- Amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

R significa el grupo 1-piperidinilo, que en posición 4 está sustituido con un aza-, diaza- o triaza-heterociclo de 5 a 7 miembros, unido a través de un átomo de nitrógeno, insaturado una vez o dos veces, que contiene uno o dos grupos carbonilo enlazados con un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos los heterociclos precedentemente mencionados en un átomo de carbono con un grupo

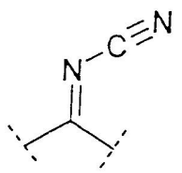
fenilo,

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de benceno, piridina o quinolina o pudiendo estar condensados con benzo dos dobles enlaces olefínicos en uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados,

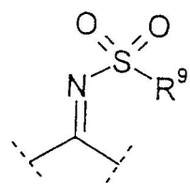
y pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los heterociclos condensados en el esqueleto de carbonos precedentemente mencionados, y/o en los grupos fenilo contenidos en estos grupos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo C_{1-3}, trifluorometilo, alcoxi C_{1-3}, hidroxi, amino, nitro, fenilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo ó (4-metil-1-piperazinil)-carbonilo,

pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y estando excluida una sustitución múltiple con los tres sustituyentes mencionados en último lugar,

Y significa los radicales divalentes



, $-SO_2-$ o

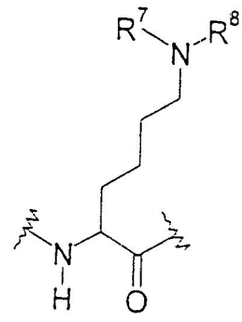


en donde R^9 representa un radical alquilo C_{1-3} o un radical fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo o un grupo metoxi,

X^1, X^2 y X^3, que pueden ser iguales o diferentes, significan el átomo de hidrógeno, el átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, trifluorometilo, hidroxi, amino o acetilamino,

A significa un enlace o el radical divalente, enlazado a

través del grupo -CO con el grupo NR^1R^2 de la fórmula I



(II),

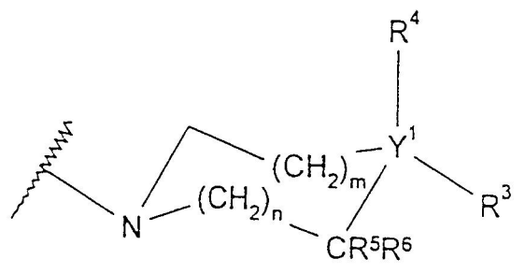
en el que

R^7 y R^8, independientemente uno de otro, representan en cada caso el átomo de hidrógeno o el grupo metilo,

R^1 significa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido en posición ω con un grupo amino, metilamino, dimetilamino ó 4-(1-piperidinil)-1-piperidinilo,

R^2 significa el átomo de hidrógeno, el grupo metilo o etilo, o

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



(III),

en la que

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^4 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

m significa los números 0 ó 1,

n significa los números 1 ó 2,

R^3 significa el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo que, en cada caso en el esqueleto de carbonos, pueden estar sustitui-

dos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,

un grupo azacicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo oxaza- o diaza-cicloalquilo de 5 a 7 miembros, o un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono, y

pudiendo estar sustituidos con un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, con un grupo alcanoílo C_{1-4}, dialquil C_{1-3}-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo,

R^4 significa un átomo de hidrógeno,

un radical alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo o piridinilo,

o un par de electrones de libres, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, y

R^5 y R^6 significan en cada caso un átomo de hidrógeno,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

4.- Amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

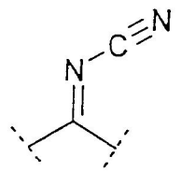
R significa el grupo 1-piperidinilo, que en posición 4 está sustituido con un grupo 1,3-dihidro-4-fenil-2(2H)-oxoimidazol-1-ilo, 1,3-dihidro-2(2H)-oxobencimidazol-1-ilo, 2,4(1H,3H)-dioxoquinazolin-3-ilo,1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-ilo,2(1H)-oxoquinolin-3-ilo, 2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-ilo,1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-ilo ó 5,7-dihidro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-ilo,

pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los heterociclos bicíclicos precedentemente mencionados en el esqueleto de carbonos y/o en los grupos fenilo conteni-

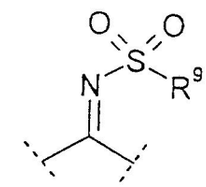
dos en estos grupos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxi, amino, nitro, fenilo, fenilmetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo ó (4-metil-1-piperazinil)carbonilo,

pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y estando excluida una sustitución múltiple con los tres sustituyentes mencionados en último lugar,

Y significa los radicales divalentes



, $-SO_2-$ o



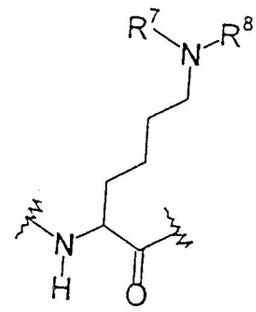
en donde R^9 representa el grupo metilo o el radical fenilo,

X^1 significa el átomo de flúor, cloro o bromo, o el grupo metilo,

X^2 significa el átomo de flúor, cloro o bromo, el grupo metilo, metoxi, hidroxi o amino,

X^3 significa el átomo de flúor, cloro o bromo, o el grupo metilo,

A significa un enlace o el radical divalente, enlazado a través del grupo -CO con el grupo NR^1R^2 de la fórmula I

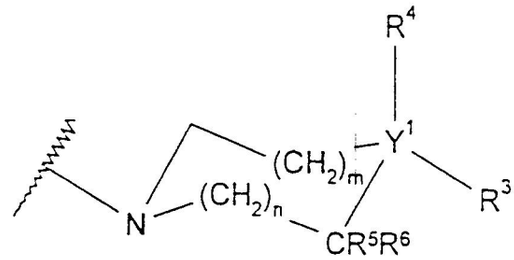


(II),

en el que

R^7 y R^8 representan átomos de hidrógeno,

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



(III),

en la que

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^4 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

m significa el número 1,

n significa el número 1,

R^3 significa un grupo fenilo o piridinilo que, en cada caso en el esqueleto de carbonos, puede estar sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,

un grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-(dimetilamino)-1-piperidinilo, 4-piperidinilo ó 4-morfolinilo, pudiendo estar sustituido el átomo de nitrógeno del grupo 4-piperidinilo con un grupo alquilo en cada caso con 1 a 2 átomos de carbono, un grupo hexahidro-1H-1--azepinilo, 4-metil-1-piperazinilo ó 4-etil-1-piperazinilo,

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono o un par de electrones libres, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, y

R^5 y R^6 representan en cada caso un átomo de hidrógeno,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

5.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

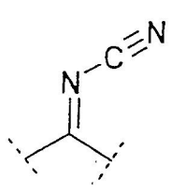
6.- Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 5, junto a eventualmente una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

7.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza, para el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina, de enfermedades cardiovasculares, enfermedades de la piel, de enfermedades inflamatorias, de rinitis alérgica, de asma, de enfermedades que van acompañadas de una dilatación excesiva de los vasos y de un reducido riego de los tejidos condicionado por lo anterior, de la tolerancia a la morfina o para combatir sofocos menopáusicos.

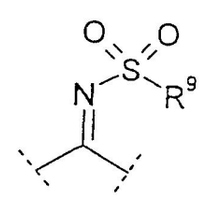
8.- Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 6, caracterizado porque, por vía no química, se incorpora un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

9.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

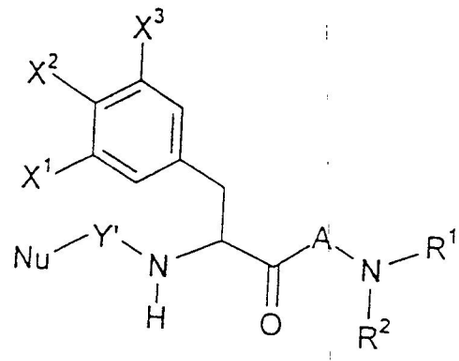
a) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que Y significa uno de los radicales iminometilo divalentes



o



estando R^9 definido como en las reivindicaciones 1 a 5, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



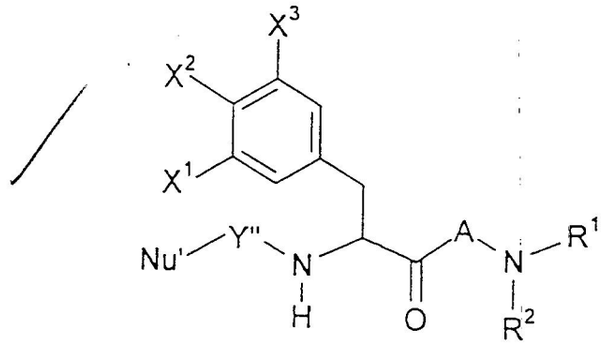
(V),

en la que A, R^1, R^2, X^1, X^2 y X^3 están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, Y' representa uno de los dos radicales iminometilo antes indicados y Nu es un grupo lábil, con una amina secundaria de la fórmula general

R-H (VI),

en la que R está definido como en las reivindicaciones 1 a 5, o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que Y significa el radical divalente $-SO_2-$, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



(VII),

en la que A, R^1, R^2, X^1, X^2 y X^3 están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, Y" significa el grupo SO_2 y Nu' es un grupo lábil, con una amina secundaria de la fórmula general

R-H (VI),

en la que R está definido como en las reivindicaciones 1 a 5

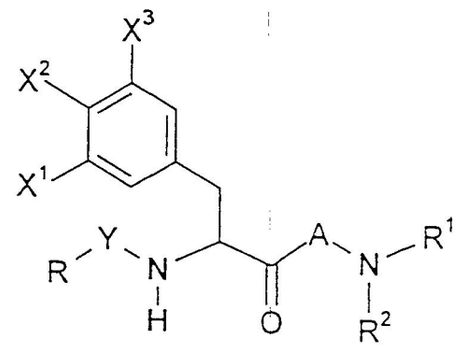
y,
en caso necesario, se separa de nuevo un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas y/o funciones de precursor eventualmente utilizadas se transforman en un compuesto así obtenido, y/o
en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o
un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

10.- Empleo de los compuestos de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2, para la producción y purificación de anticuerpos.

11.- Empleo de los compuestos marcados de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2 en ensayos RIA y ELISA y como coadyuvantes diagnósticos y analíticos en la investigación de neurotransmisores.

Resumen

La presente invención se refiere a amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general



(I),

en la que

A, R, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 e Y están definidos como en la reivindicación 1, sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan efectos antagonistas de CGRP, medicamentos que contienen estos compuestos, su empleo y procedimientos para su preparación, así como su empleo para la producción y purificación de anticuerpos y como compuestos marcados en ensayos RIA y ELISA o como coadyuvantes diagnósticos y analíticos en la investigación de neurotransmisores.

90 10903
00569
94

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

C E R T I F I C A

Que el señor Dr. Hanns Paul Tüttenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG; es una sociedad constituída de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
14 1058
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US$ 6.00
Fondo Rotatorio: US$ 100.00

98 MAY 14 AM 11:32
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Landgericht München I

05 91

CAVELIER
ABOGADOS
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

PODER Y REPRESENTACION

VOLLMACHT UND VERTRETUNG

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Boehringer Ingelheim Pharma KG

wohnhaft in / 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, jerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los 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 y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª Nº 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans, Handelsnamen und Emblemen, Gemüsearten und

Bitte wenden ⟶

Weiter ⟶

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

21 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituír este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

in/en Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim Pharma KG

ppa.	ppa.
Unterschrift	Firma
Dr. Laudien	Dr. Kläs

LEGALIZACION

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

BEGLAUBIGUNG

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.

UR.Nr. 449 /98

Vorstehende, vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,
2. Herrn Dr. Heinz Gerd K l ä s, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55599 Gau Bickelheim, Ludwig-Jahn-Str.16,

mir bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Ingelheim am Rhein, den 25. Februar 1998/hö

Alfred Fuchs 2 Notar in Ingelheim am Rhein

N o t a r

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

21 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA NOTARIO

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

0692

Landgericht Mainz

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 3.000)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861 20,-
DM .....
Mainz, den - 6. MRZ. 1998

Amtsinspektor

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein und die Echtheit des beigedrückten Dienststempels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Landgericht Mainz

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 6543

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 de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de 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:)

Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico
   domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

LUZ ARANGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CERTIFICO QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

2. Dr. Heinz Gerd Kläs, , Dipl. Químico
domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,
Ludwig-Jahn-Str. 16

a quienes conozco en persona.

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jö

Fdo.: firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta:)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor: DM 5.000)

JVKostO de 26.7.1967

BGBl. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2000
JUAN MANUEL BOLERO MEDINA
NOTARIO

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 0276 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 14 de mayo de 1998.

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

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.

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

21 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NO SE RESPONSABILIZA DEL TEXTO

98 JUL 15 12:17

JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTA D.C.

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

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA,

14 JUL 1998

CODIGO DE LOS PATOS

REPUBLICA DE COLOMBIA
Notaría Sexta
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
46194

PUEDE FIRMA APARECE EN EL
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESCRIPTIVO
LAS FUNCIONES INDICADAS

CONO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.

21 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

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

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el: 25-02-98

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

Acepto:

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

CONO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA ES FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

2e-780-2

Nota:

Los folios 106 - 109 Extractos para publicación fueron retirados para publicar.

Marzo 01/02.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 10 JUN. 1998

ANTE EL DR. JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

COMPARECIO(ARON) PERSONALMENTE

Jaqueline Cecilia Pineda

C.C. No. 28779274

438019

Y la(s) Libreta(s) Militar(es) No. 832 — 31929

El compareciente(s) declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido de este escrito es cierto y que no ha(n) sido firmado(s) con anterioridad a la presente diligencia..

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

21 ENE 2000

LLO.
91

Arte final
Barbuzano Eng. Ghorena K.G.

Nota:

El Arte 12 x 12 cm, fué retirado para publicar.

Marzo 01/02

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

111
92

Bescheinigung

Die BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG in Ingelheim am Rhein/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Abgewandelte Aminosäureamide, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung"

am 12. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D, C 07 K und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 23. November 1999
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag
Wehner

Aktenzeichen: 199 11 039.5

A 9161
06.90
11/98

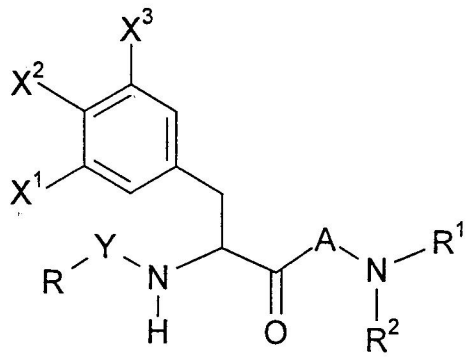
Boehringer Ingelheim Pharma KG
D-55216 Ingelheim/Rhein

Case 5/1253
Prioritätstext

Abgewandelte Aminosäureamide, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind abgewandelte Aminosäureamide 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 die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist,

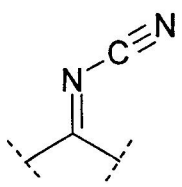
wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert sein können,

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-,

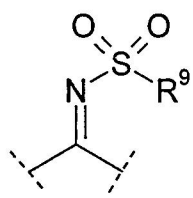
Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,

und wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe sowie die benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die zweiwertigen Reste



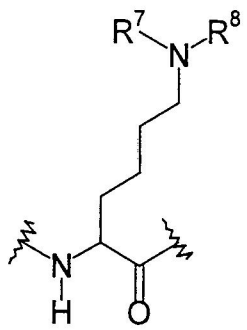
, $-SO_2-$ oder



worin R^9 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,

X^1, X^2 und X^3, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Alkoxy-, Trifluormethyl-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR^1R^2-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



(II),

in dem

R^7 das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R^8 das Wasserstoffatom, die Methyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl- oder Acetylgruppe darstellt,

R^1 das Wasserstoffatom,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in ω-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-,

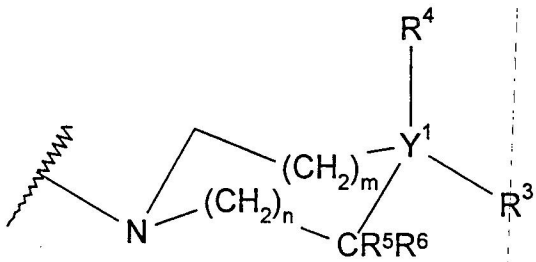
Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxyalkyl)-1-piperazinyl Gruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^2 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel III



(III),

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^4 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

m die Zahlen 0, 1 oder 2,

n die Zahlen 0, 1 oder 2,

R^3 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkyl-, ω-(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω-(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R^3 zusammen mit R^4 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R^3 gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^4 ein Wasserstoffatom,

einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, und

R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern Y^1 ein Kohlenstoffatom ist, R^4 zusammen mit R^6 auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R^3 wie vorstehend erwähnt definiert ist und R^5 ein Wasserstoffatom darstellt oder

sofern Y^1 ein Kohlenstoffatom ist, R^4 zusammen mit R^6 auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^3 zusammen mit R^5 und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis siebengliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können und

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können.

Beispielsweise kommen für R^3 die 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine Alkanoyl- oder Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Methylsulfonylgruppe substituiert sein kann, die Hexahydro-1H-1-azepinyl-, 8-Methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl-, Hexahydro-4-alkyl-1H-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe in Betracht.

Beispielsweise kommt für R die 4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl-, 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl-, 4-[2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-, 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-[2(1H)-Oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl-, 4-(2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl-, 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-1-piperidinyl- oder 4-(5,7-Dihydro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl-Gruppe in Betracht.

Unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten sind die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zu verstehen, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenylyl-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

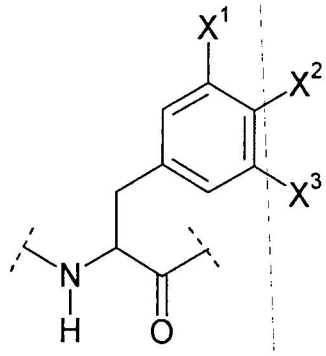
beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

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.

Besonders bevorzugt werden die unter die allgemeine Formel I fallenden Verbindungen, die hinsichtlich der Aminosäure-Partialstruktur der Formel



(IV)

D- bzw. (R)-konfiguriert und hinsichtlich der im Rest A gegebenenfalls vorhandenen Aminosäure-Partialstruktur der Formel II L- bzw. (S)-konfiguriert sind.

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 die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

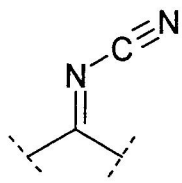
eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,

und wobei die vorstehend erwähnten kondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3}-Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,

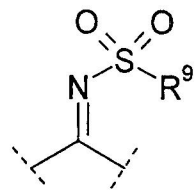
wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

und wobei insbesondere die Monosubstitution und als Substituenten die C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy- und Phenylgruppe besonders bevorzugt sind,

Y die zweiwertigen Reste



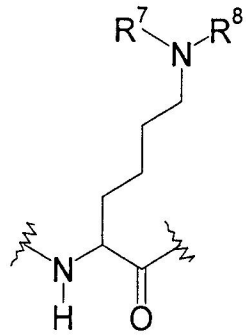
, $-SO_2-$ oder



worin R^9 einen C_{1-3}-Alkylrest oder einen gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,

X^1, X^2 und X^3, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe,

A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR^1R^2-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



(II),

in dem

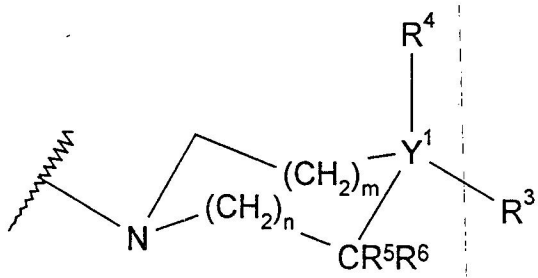
R^7 und R^8 unabhängig voneinander jeweils das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe darstellen,

R^1 das Wasserstoffatom oder

eine in ω-Stellung gegebenenfalls durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino- oder 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-Gruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R^2 das Wasserstoffatom, die Methyl- oder Ethylgruppe oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



(III),

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^4 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

m die Zahlen 0 oder 1,

n die Zahlen 1 oder 2,

R^3 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und

durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine C_{1-4}-Alkanoyl-, Di-C_{1-3}-alkylamino- oder C_{1-3}-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein können,

R^4 ein Wasserstoffatom,

einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann,

oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, und

R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,

bedeuten,

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

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

R die 1-Piperidinylgruppe bedeutet, die in 4-Stellung durch

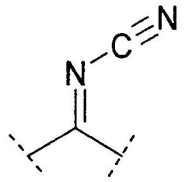
eine 1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl- oder 5,7-Dihydro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl-Gruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,

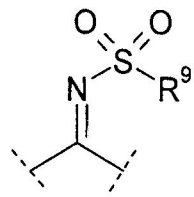
wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

und wobei insbesondere die Monosubstitution und als Substituenten die Methyl-, Methoxy- und Phenylgruppe besonders bevorzugt sind,

Y die zweiwertigen Reste



, $-SO_2-$ oder



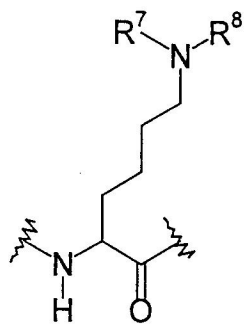
worin R^9 die Methylgruppe oder den Phenylrest darstellt,

X^1 das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

X^2 das Fluor- Chlor- oder Bromatom, die Methyl-, Methoxy-, Hydroxy- oder Aminogruppe,

X^3 das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR^1R^2-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest

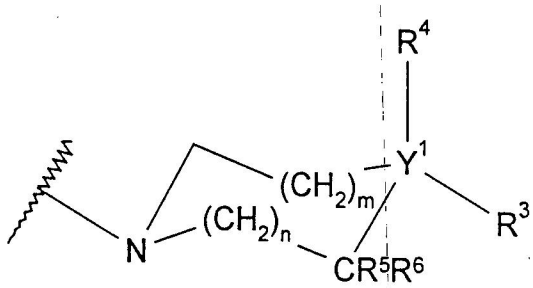


(II),

in dem

R^7 und R^8 Wasserstoffatome darstellen,

R^1 und R^2 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



(III),

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^4 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

m die Zahl 1,

n die Zahl 1,

R^3 eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Hexahydro-1H-1-azepinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl- oder 4-Ethyl-1-piperazinylgruppe,

R^4 ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, und

R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,

bedeuten,

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

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende genannt:

(1) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(2) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(3) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(4) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(5) 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(6) 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(7) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(8) 1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(9) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(10) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(11) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(12) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin,

(13) 1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(14) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(15) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(16) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(17) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(18) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(19) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(20) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(21) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(22) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(23) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(24) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(25) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(26) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(27) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin,

(28) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(29) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(5,7-dihydro-6-oxodibenzo-[d,f][1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(30) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(31) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin,

(32) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]sulfonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(33) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(34) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(35) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin,

(36) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin,

(37) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin und

(38) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin

und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt, wobei auch aus der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) abgeleitete Verfahren angewandt werden. Als Aminoschutzgruppen können die in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/1, beschriebenen verwendet werden, wobei Urethanschutzgruppen, wie z. B. die Fluorenylmethoxycarbonyl-, Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe bevorzugt werden. Eventuell im Rest A der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder in deren Vorstufen vorhandene funktionelle Gruppen werden zur Verhinderung von Nebenreaktionen durch geeignete Schutzgruppen (siehe z. B.: G.B. Fields et al., Int. J. Peptide Protein Res. 35, 161 (1990); T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis) zusätzlich geschützt. Als derartige seitenkettengeschützte Aminosäuren seien besonders Lys(Boc), Lys(Cl-Z) und Lys(Teoc) erwähnt, die, eventuell in Form von Derivaten, in der Regel käuflich sind.

Statt seitenkettenständige Aminogruppen zu schützen, können auch Präcursor-Funktionen tragende, in der Seitenkette insbesondere durch Nitro oder Cyan substituierte Aminosäuren bzw.

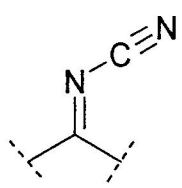
deren Derivate eingesetzt werden, beispielsweise 5-Cyannorvalin.

Eventuelle in den Seitenketten von α-Aminosäurepartialstrukturen vorhandene Schutzgruppen werden nach Aufbau des N- und C-terminal substituierten Aminosäurederivats abschließend mit geeigneten, im Prinzip gleichfalls literaturbekannten Reagenzien abgespalten, z. B. Arylmethoxycarbonylschutzgruppen hydrogenolytisch, beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladiummohr und unter Verwendung von Eisessig als Lösemittel.

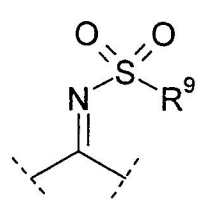
In der Seitenkette der α-Aminosäure gegebenenfalls vorhandene Präcursor-Funktionen können gleichfalls abschließend durch Hydrogenolyse in die gewünschten Aminofunktionen übergeführt werden; Nitroalkylgruppen ergeben dabei unter dem Chemiker geläufigen Bedingungen Aminoalkylgruppen, die Cyangruppe geht in die Aminomethyl-Gruppe über.

Die folgenden Verfahren sind zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders geeignet:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y einen der zweiwertigen Iminomethylreste

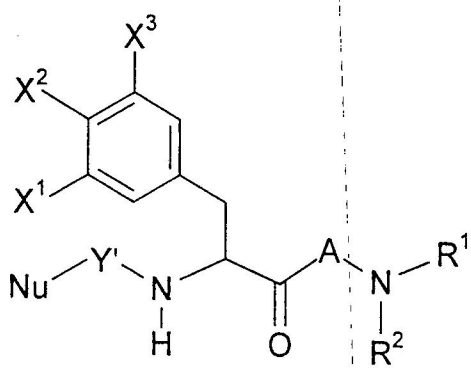


oder



bedeutet, wobei R^9 wie eingangs angegeben definiert ist:

Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel



(V),

in der A, R^1, R^2, X^1, X^2 und X^3 wie eingangs definiert sind, Y' einen der beiden oben angegebenen Iminomethylreste darstellt und Nu eine Austrittsgruppe ist, beispielsweise eine Alkoxy-, Aryloxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z. B. die Methoxy-, Ethoxy-, Phenyloxy-, Methylthio-, Ethylthio-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Isopropylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe, das Chlor- oder Bromatom, die SO_2H-, SO_3H- oder $OPOCl_2$-Gruppe, vorzugsweise jedoch die Phenoxygruppe,

mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel

R-H (VI),

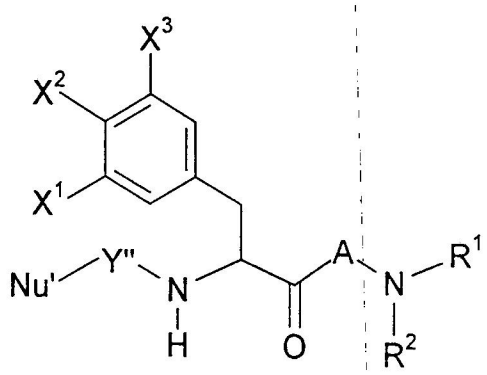
in der R wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzungen werden in Analogie zu literaturbekannten Verfahren (siehe G. B. L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 51, 476 [1929]; B. Rathke, Chem. Ber. 17, 297 [1884]; R. Phillips und H. T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1755 [1923]; S. J. Angyal und W. K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2492 [1951]; H. Lecher und F. Graf, Chem. Ber. 56, 1326 [1923]; J. Wityak, S. J. Gould, S. J. Hein und D. A. Keszler, J. Org. Chem. 52, 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G. J. Durant, WO-A-81/00109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981]; C. A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin und J. E. Mills, J. Org. Chem. 51, 1882 - 1884 [1986]; A. E. Miller und J. J.

Bischoff, Synthesis 1986, 777; R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, W. F. Cockburn und G. M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Kopenhagen, DE2826452-C2; K. Kim, Y. T. Lin und H. S. Mosher, Tetrah. Letters 29, 3183-3186 [1988]; H. B. Arzeno et al., Synth. Commun. 20, 3433-3437 [1990]; H. Bredereck und K. Bredereck, Chem. Ber. 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder und H. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 [1964]; P. Pruszynski, Can. J. Chem. 65, 626 [1987]; D. F. Gavin, W. J. Schnabel, E. Kober und M. A. Robinson, J. Org. Chem. 32, 2511 [1967]; N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton und R. I. Willing, Aust. J. Chem. 23, 1679 [1970]; CIBA Ltd., Belgisches Patent 655403; Chem. Abstr. 64, 17481 [1966]; J. P. Greenstein, J. Org. Chem. 2, 480 [1937]; F. L. Scott und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4562 [1952]; W. R. Roush und A. E. Walts, J. Amer. Chem. Soc. 106, 721 [1984]; M. S. Bernatowicz, Y. Wu und G. R. Matsueda, J. Org. Chem. 57, 2497-2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura und S. Makisumi, J. Biochem. 94, 123-128 [1983]; R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988]; K. Atwal, F. N. Ferrara und S. Z. Ahmed, Tetrah. Lett. 35, 8085-8088 [1994]; P. J. Garratt, C. J. Hobbs und R. Wrigglesworth, J. Org. Chem. 54, 1062-1069 [1989]; P. J. Garratt und S. N. Thorn, Tetrahedron 49, 6885-6898 [1993]) bei Temperaturen zwischen 0°C und +100°C, bevorzugt +40°C und +80°C, und unter Verwendung inerter Lösemittel, beispielsweise von Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, 2-Pentanol, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Gemischen davon und in der Regel in Gegenwart von Hilfsbasen, insbesondere von Alkalicarbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder von tertiären Aminen, bevorzugt N-Ethyldiisopropylamin oder Triethylamin, durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y den zweiwertigen Rest $-SO_2-$ bedeutet:

Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel



(VII),

in der A, R^1, R^2, X^1, X^2 und X^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, Y'' die SO_2-Gruppe bedeutet und Nu' eine Austrittsgruppe ist, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z. B. die Methoxy- oder Ethoxygruppe, oder eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Nitro- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenoxy- oder Naphthoxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel

R-H (VI),

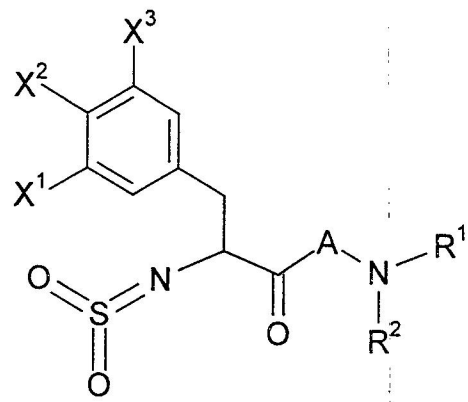
in der R wie eingangs definiert ist, und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Präcursorfunktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Bedeutet in der allgemeinen Formel VII Nu' ein Halogenatom, eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe, so wird die Umsetzung 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 +100°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, , Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcar-

bonat, Alkaliacetate, z. B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, N-Ethyldicyclohexylamin, 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.

Als nucleofuge Gruppe Nu' in Verbindungen der allgemeinen Formel VII wird die 2-Hydroxyphenoxygruppe, als Lösemittel für die Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel VI siedendes Dioxan bevorzugt.

Als Zwischenprodukte der Umsetzung sind die nicht isolierbaren Azasulfene der allgemeinen Formel



(VIII)

anzunehmen.

Die erfindungsgemäßen abgewandelten Aminosäuren der allgemeinen Formel I enthalten wenigstens ein Chiralitätszentrum. Ist auch der Rest A chiral, 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. optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(-)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

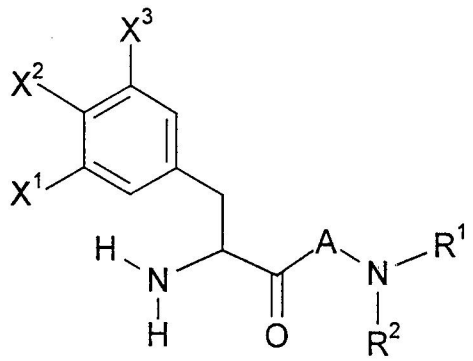
Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösungsmitteln 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, Natronlauge oder Kalilauge neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (R)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender diastereo-

merer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, daß man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (R)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erforderlichen Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formeln V, VI und VII werden in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt.

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V erhält man beispielsweise durch Umsetzung der bereits in der WO 98/11128 beschriebenen Phenylalaninderivate der allgemeinen Formel



(IX),

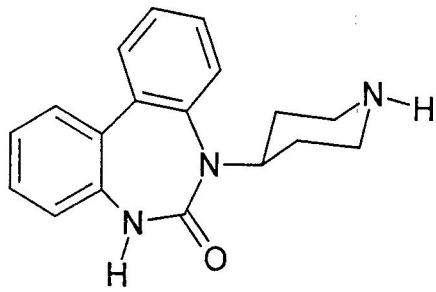
worin A, R^1, R^2, X^1, X^2 und X^3 wie vorstehend definiert sind, mit Iminocarbonaten der allgemeinen Formel

Nu-Y'-Nu'' (X),

in der Nu und Y' wie vorstehend unter a) definiert sind und Nu'', das von Nu verschieden oder auch gleich wie Nu sein kann, die gleichen Bedeutungen wie Nu annehmen kann. Die Reaktionen werden in Analogie zu Angaben von R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988] bzw. A. Buschauer, Arch. Pharm. 320, 377-380 [1987] bzw. P. J. Garratt und S. N. Thorn, Tetrahedron 49, 6885-6898 [1993] durchgeführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel VI sind in der Regel bereits in der WO 98/11128 beschrieben worden. Die unter die

allgemeine Formel VI fallende, noch nicht vorbeschriebene Verbindung



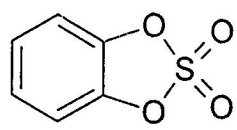
(XI)

läßt sich aus 2-Amino-2'-nitrobiphenyl durch reduktive Aminierung mit 1-(Phenylmethyl)-4-piperidon, anschließende Reduktion der Nitrogruppe, Cyclisierung unter Verwendung von N,N'-Carbonyldiimidazol und hydrogenolytische Entfernung der Benzylgruppe in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren leicht herstellen.

Die als Ausgangsverbindungen benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel VII lassen sich aus Phenylalaninderivaten der vorstehend definierten allgemeinen Formel IX durch Umsetzung mit Sulfaten der allgemeinen Formel

$$Nu'\text{-}Y''\text{-}Nu''' \qquad (XII)$$

in der Nu' und Y'' wie vorstehend unter b) definiert sind und Nu''', das von Nu' verschieden oder auch gleich wie Nu' sein kann, die gleichen Bedeutungen wie Nu' annehmen kann. Als Sulfat wird die cyclische Verbindung



(XIII)

bevorzugt (siehe auch: G. E. DuBois und R. A. Stephenson, J. Org. Chem. 45, 5371-5373 [1980]).

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können, 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, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Funktion, beispielsweise eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung geeigneten physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin 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-antagonistische 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) ge-

waschen, 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, pH7.40] 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 für 10 Minuten 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 für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ^{125}I-Iodotyrosyl-Calcitonin-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 nach 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 für 15 Minuten 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 für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren 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^{-5} 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: Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inclusive 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, sowie Morphintoleranz. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen und sind ferner geeignet zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei intravenöser oder subcutaner Gabe zweckmäßig 0,0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 10 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, 5-HT_{1F}-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/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, 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, Dihydro-

ergotamin, 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 zweckmäßig 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 Tritiierung 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:

127
1/96

Vorbemerkungen:

Für alle Verbindungen liegen befriedigende Elementaranalysen, IR-, UV-, ^{1}H-NMR und in der Regel auch Massenspekten vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 5729) 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:

FM1 = Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/Ammoniak 7/1.5/1.5/0.2 (v/v/v/v)

FM2 = Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 7.5/2.5/0.5 (v/v/v)

FM3 = Dichlormethan/Methanol 8/2 (v/v)

FM4 = Dichlormethan/Essigester/Methanol/Cyclohexan/konz. wässeriges Ammoniak = 59/25/7,5/7,5/1 (v/v/v/v/v)

FM5 = Essigester/Dichlormethan = 7/3 (v/v)

FM6 = Essigester/Petrolether = 1/1 (v/v)

FM7 = Dichlormethan/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = 80/20/1 (v/v/v)

In der Versuchsbeschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Fp.: Schmelzpunkt
(Z): (Zersetzung)
DIEA: N,N-Diisopropyl-N-ethylamin
Boc: (1,1-Dimethylethoxy)carbonyl
TBTU: 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
CDT: 1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
THF: Tetrahydrofuran
DMF: Dimethylformamid
Fmoc: (9-Fluorenylmethoxy)carbonyl
EE: Essigsäureethylester
PE: Petrolether

LM: Lösemittel

Beispiel 1

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)methylsulfonylimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Das Gemisch aus 0.5g (1.716 mMol) N-Methansulfonylimino-diphenylcarbonat, 0.72 g (1.005 mMol) 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat), 0.5 ml (3.0 mMol) DIEA und 50 ml Dichlormethan wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, dann im Vakuum eingeengt, erneut in 50 ml Dichlormethan aufgenommen, nacheinander mit je 20 ml 0.5 N Natronlauge und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das in einer Ausbeute von 0.67 g (97 % der Theorie) erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet.

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Das Gemisch aus 0.4 g (0.584 mMol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin, 0.46 g (1.989 mMol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 10 ml 2-Pentanol wurde 14 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand an Kieselgel (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 30-60 µm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 130 mg (27 % der Theorie) eines amorphen, farblosen Festproduktes.

IR (KBr): 1664 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0.53 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 821/823/825 (Br_2)

Beispiel 2

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in quantitativer Ausbeute. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet.

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 43 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1664 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.48 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 768/770/772 (Br_2)

Beispiel 3

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Benzensulfonyl-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 60 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom R_f 0.41 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1).

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 33 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1664 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0.50 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 883/885/887(Br_2)

Beispiel 4

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyanimino-diphenylcarbonat und 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-

bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 23 % der Theorie. Nach dem Verreiben mit t-Butylmethylether/Isopropanol (1/1 v/v): Farblose, kristalline Substanz.

b) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 20 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.28 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 769/771/773(Br_2)

Beispiel 5

1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

a) 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Zu der Lösung von 1.0 g (1.402 mMol) 1-[N^2-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in 50 ml Dioxan gab man 0.4 g (1.373 mMol) N-(Methansulfonyl)-iminodiphenylcarbonat und rührte 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach vollständiger Umsetzung (DC) setzte man 0.33 g (1.427 mMol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon zu und kochte 6 Stunden unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der verbleibende Rückstand an Kieselgel (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 30-60 µm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/-konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch

gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 590 mg (41 % der Theorie) eines amorphen, farblosen Festproduktes.

IR (KBr): 1655 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 1045/1047/1049 (Br_2)

b) 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Zu einer Mischung aus 0.58 g (0.554 mmol) 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in 20 ml Methylenchlorid wurden 10 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde in 50 ml Wasser aufgenommen, mit festem Natriumhydrogencarbonat vorsichtig alkalisch gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser und dann mit t-Butylmethylether gut gewaschen, schließlich an der Luft getrocknet. Man erhielt 0.36 g (69 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

IR (KBr): 1649 .cm^{-1} (C=O)

R_f: 0.07 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 945/947/949 (Br_2)

Beispiel 6

1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

a) 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 5a) aus N-(Benzensulfonyl)-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[N^2-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 43 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1657 .cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 1107/1109/1111 (Br_2)

$(M+H+Na)^{++}$ = 565/566/567 (Br_2)

b) 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 5b) aus 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin und Trifluoressigsäure in einer Ausbeute von 91 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1649 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0.13 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 1007/1009/1111(Br_2)

Beispiel 7

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

Die Mischung aus 0.35 g (1.469 mMol) N-Cyan-iminodiphenylcarbonat, 0.75 g (1.493 mMol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin und 30 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde, zuletzt im Vakuum, vom Lösemittel befreit, der Rückstand mit 0.35 g (1.513 mMol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 20 ml 2-Pentanol versetzt und 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand an Kieselgel (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 30-60 µm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 700 mg (61 % der Theorie) eines amorphen, farblosen Festproduktes.

IR (KBr): 1668 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.87 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/2 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 782/784/786 (Br_2)

Beispiel 8

1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[4-Brom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a), jedoch unter Verwendung von Dioxan als Lösemittel, aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Brom-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)-piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 51 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

b) 1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Brom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 45 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1664 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.37 (Fließmittel: Dichlormethan/Ethylacetat/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v)

MS: M^+ = 702/704 (Br_2)

Beispiel 9

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 10 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1657 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.68 (Fließmittel: Methanol)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 764/766/768 (Br_2)

Beispiel 10

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-pipe-

razin in einer Ausbeute von 43 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1660 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.27 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765/767 (Br_2)

Beispiel 11

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 12 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 2175 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.22 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 783/785/787 (Br_2)

Beispiel 12

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 13 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1674 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.30 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 784/786/788 (Br_2)

Beispiel 13

1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Brom-3,5-dimethyl-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 44 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1666 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.63 (Fließmittel: Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 70/15/15/2 v/v/v/v)

MS: M^+ = 716/718 (Br_2)

Beispiel 14

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 82 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom R_f 0.56 (FM1).

IR (KBr): 1610 (C=O), 2195 (CN) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 646/648/650 (Br_2)

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-1-(4-piperidinyl)-4-phenyl-2(2H)-imidazolon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-pi-

perazinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 19 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1699 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.15 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v))

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 796/798/800 (Br_2)

Beispiel 15

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(1-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 5 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1653 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.27 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v))

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 797/799/801 (Br_2)

Beispiel 16

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 93 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom R_f 0.25 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v).

IR (KBr): 1616 (C=O), 2197 (CN) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 631/633/635 (Br_2)

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 31 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.26 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 781/783/785 (Br_2)

Beispiel 17

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 22 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1658 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.33 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 782/784/786 (Br_2)

Beispiel 18

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 51 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom R_f 0.86 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v).

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 632/634/636 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 630/632/634 (Br_2)

b) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 32 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.33 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 782/784/786 (Br_2)

Beispiel 19

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4- 3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)pipe-

ridin in einer Ausbeute von 40 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.44 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 783/785/787 (Br_2)

Beispiel 20

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

a) 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 44 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom R_f 0.50 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v).

IR (KBr): 1622 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 647/649/651 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 645/647/649 (Br_2)

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 20 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1701 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.18 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 797/799/801 (Br_2)

142
611

Beispiel 21

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 32 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.19 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 798/800/802 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 796/798/800 (Br_2)

Beispiel 22

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 38 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom R_f 0.57 (FM1).

IR (KBr): 1689 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 646/648/650 (Br_2)

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 9 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1701 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.33 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 796/798/800 (Br_2)

Beispiel 23

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 15 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.19 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 797/799/801 (Br_2)

Beispiel 24

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 49 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

144
163

IR (KBr): 1668 (C=O), 2175 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.5 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 781/783/785 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 779/781/783 (Br_2)

Beispiel 25

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 34 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1664 (C=O), 2175 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.55 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 767/769/771 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 765/767/769 (Br_2)

Beispiel 26

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 6 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.60 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 762/764/766 (Br_2)

Beispiel 27

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-imidazo[4,5-c]chinolin-2(2H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 9 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1712 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.45 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 805/807/809 (Br_2)

Beispiel 28

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyanimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 7-Methoxy-3-(4-piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 51 % der Theorie. Farblose Kristalle (aus Aceton).

IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.65 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 812/814/816 (Br_2)

Beispiel 29

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(5,7-dihydro-6-oxodibenzo[d,f]-[1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

2-Nitro-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl

Zu der Lösung von 30.0 g (0.140 Mol) 2-Amino-2'-nitro-biphenyl und 111.5 g (0.630 Mol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidon in 1200 ml Dichlormethan gab man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 0°C portionsweise insgesamt 140.5 g (0.630 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid und rührte anschließend 14 Stunden lang bei Zimmertemperatur. Man stellte die Mischung natronalkalisch, trennte die Dichlormethanphase ab, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde mit Methanol digeriert, worauf man filtrierte. Das Filtrat wurde eingedampft, der verbleibende Rückstand an Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 3) unter Verwendung von PE/EE 9/1 (v/v) als Eluens chromatographisch gereinigt. Entsprechende Fraktionen wurden vereinigt, vom Lösemittel befreit und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Ausbeute: 40.0 g (74 % der Theorie).

2-Amino-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl

Die Lösung von 40.0 g (0.103 Mol) 2-Nitro-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl in 500 ml Methanol wurde in Gegenwart von 5proz. wasserfeuchtem Rhodium auf Kohle 2 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die erhaltene Lösung eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Ausbeute: 36.0 g (98 % der Theorie).

c) 5,7-Dihydro-5-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-dibenzo-[d,f][1,3]diazepin-6-on

Zu der Lösung von 36.0 g (0.101 Mol) 2-Amino-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl in 200 ml Dimethylformamid gab man 40.5 g (0.250 Mol) N,N'-Carbonyl-diimidazol,

rührte anschließend das Gemisch 2 Stunden lang bei 100°C, wonach das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde mit Wasser verrührt, danach mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle geklärt und eingedampft. Der Rückstand (60 g) wurde an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe 3 unter Verwendung von PE/EE 2/1 (v/v) chromatographisch gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen erhielt man die gesuchte Verbindung in einer Ausbeute von 6.2 g (16 % der Theorie).

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

R_f: 0.35 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol = 9.5/0.5 v/v)

MS: M^+ = 383

d) 5,7-Dihydro-5-(4-piperidinyl)-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-on

Die Lösung von 6.0 g (0.016 Mol) 5,7-Dihydro-5-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-on in 200 ml Methanol wurde in Gegenwart von 1.5 g 10-proz. Palladiumkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei 50°C hydriert. Nach Entfernung des Katalysators und des Lösemittels erhielt man 3.5 g (76 % der Theorie) der gesuchten Verbindung, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

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

R_f: 0.15 (FM1)

MS: M^+ = 293

e) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(5,7-dihydro-6-oxodibenzo-[d,f][1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 5,7-Dihydro-5-(4-piperidinyl)-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pipe-

ridinyl)piperidin in einer Ausbeute von 25 % der Theorie. Farblose Kristalle.

IR (KBr): 1684 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.65 (FM1)

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

Beispiel 30

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyanimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 7-Methoxy-3-(4-piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 53 % der Theorie. Farblose Kristalle (Diisopropylether).

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

R_f: 0.75 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 70/25/5 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 827/829/831 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 825/827/829 (Br_2)

Beispiel 31

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-imidazo[4,5-c]chinolin-2(2H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 13 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1711 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0.70 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz.Ammoniak 70/25/5 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822/824 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 818/820/822 (Br_2)

Beispiel 32

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]sulfonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-(2-hydroxyphenoxysulfonyl)-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Unter äußerer Kühlung mit Eis gab man zu der Lösung von 2.000 g (3.974 mMol) 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin und 0.61 ml (0.004 mMol) Triethylamin in 50 ml Dimethylformamid 1.377 g (7.998 mMol) Brenzkatechinsulfat und rührte anschließend 1 Stunde unter weiterer Eiskühlung und 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde bei einer maximalen Badtemperatur von +40°C im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, an der Luft getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Ausbeute: 2.68 g (100 % der Theorie).

R_f: 0.30 (FM1).

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]sulfonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Das Gemisch aus 2.680 g (3.968 mMol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-(2-hydroxyphenoxysulfonyl)-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin, 1.472 g (6.00 mMol) 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 100 ml Dioxan wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht, dann im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 200 ml 10-proz. wässerige Ammoniaklösung eingerührt. Die so erhaltene Mischung wurde erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und

150
169

vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde an Kieselgel (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 30-60 µm) unter Verwendung von FM1 als Eluens chromatographisch gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgenutscht und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 0.1 g (3.1 % der Theorie) der gesuchten Verbindung in Form farbloser Kristalle vom R_f 0.65 (FM1).

IR (KBr): 1657 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 809/811/813 (Br_2)

Beispiel 33

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 7-Methoxy-3-(4-piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 24 % der Theorie. Farblose Kristalle (Diethylether).

IR (KBr): 1653 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0.31 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 813/815/817 (Br_2)

Beispiel 34

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 7-Methoxy-3-(4-piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 23 % der Theorie. Farblose Kristalle (Diethylether).

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

R_f: 0.42 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v)

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

Beispiel 35

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-imidazo[4,5-c]chinolin-2(2H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 10 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1709 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0.21 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808/810 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 804/806/808 (Br_2)

Beispiel 36

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-imidazo[4,5-c]chinolin-2(2H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 31 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1635, 1705 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0.07 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/2 v/ v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 821/823/825 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 819/821/823 (Br_2)

152
AH

Beispiel 37

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyanimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 7-Methoxy-3-(4-piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin in einer Ausbeute von 21 % der Theorie. Farblose Kristalle (Diethylether).

R_f: 0.53 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/2 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 827/829/831 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 825/827/829 (Br_2)

$(M+Na)^+$ = 849/851/853 (Br_2)

Beispiel 38

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-imidazo[4,5-c]chinolin-2(2H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin in einer Ausbeute von 8 % der Theorie. Farblose, kristalline Substanz (Diisopropylether).

IR (KBr): 1714 (C=O) cm^{-1}

R_f: 0.43 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/2 v/ v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822/824 (Br_2)

$(M-H)^-$ = 818/820/822 (Br_2)

153
A12

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
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.

154
A3

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

156
AFT

Herstellung:
Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat 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.

157
176

Beispiel IX

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

Wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10.0	mg
Salzsäure in der zur Bildung eines neutralen Salzes erforderlichen Menge		
Parahydroxybenzoesäuremethylester (PHB)	0.01	mg
Parahydroxybenzoesäurepropylester (PHB)	0.005	mg
Wasser gereinigt ad	1.0	ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in gereinigtem Wasser aufgelöst; Salsäure wird zugegeben, bis die Lösung klar wird; PHB-Methyl- und Propylester werden zugegeben; die Lösung wird mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XIII

Wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:	
Wirksubstanz	5 mg
1,2-Propandiol	300 mg
Hydroxyethylcellulose	5 mg
Sorbinsäure	1 mg
Wasser gereinigt ad	1 ml

Herstellung:
Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; eine Hydroxyethyl-cellulose-Lösung in gereinigtem Wasser enthaltend Sorbinsäure wird hergestellt und zur Wirkstoff-Lösung gegeben; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XIV

Wäßrige Lösung für die intravenöse Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:	
Wirksubstanz	5 mg
1,2-Propandiol	300 mg
Mannit	50 mg
Wasser für Injektionszwecke (WfI) ad	1 ml

Herstellung:
Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; die Lösung wird mit WfI auf annähernd Ansatzvolumen aufgefüllt; das Mannit wird zugegeben und mit WfI auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert, in Einzelbehältnisse abgefüllt und autoklaviert.

Beispiel XV

Liposomale Formulierung für die intravenöse Injektion mit 7.5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	7.5 mg
Ei-lecithin, z.B. Lipoid E 80	100.0 mg
Cholesterol	50.0 mg
Glycerin	50.0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1.0 ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in einer Mischung aus Lecithin und Cholesterol gelöst; die Lösung wird zu einer Mischung aus Glycerin und WfI gegeben und mittels Hochdruck-Homogenisation oder Microfluidizer-Technik homogenisiert; die so erhaltene liposomale Formulierung wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XVI

Suspension für die nasale Applikation mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20.0 mg
Carboxymethylcellulose (CMC)	20.0 mg
Natriummonohydrogenphosphat/Natrium-dihydrogenphosphat-Puffer pH 6.8	q.s.
Natriumchlorid	8.0 mg
Parahydroxybenzoesäuremethylester	0.01 mg
Parahydroxybenzoesäurepropylester	0.003 mg
Wasser gereinigt ad	1.0 ml

Herstellung:
Der Wirkstoff wird in einer wässrigen CMC-Lösung suspendiert; die anderen Bestandteile werden nacheinander zur Suspension gegeben und die Suspension mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt.

Beispiel XVII

Wässrige Lösung für die subcutane Applikation mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:		
Wirksubstanz	10.0	mg
Natriummonohydrogenphosphat/Natrium-dihydrogenphosphat-Puffer q.s. ad pH	7.0	
Natriumchlorid	4.0	mg
Wasser für Injektionszwecke ad	0.5	ml

Herstellung:
Der Wirkstoff wird in der Phosphatpufferlösung gelöst, nach Zugabe des Kochsalz wird mit Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt. Die Lösung wird sterilfiltriert und nach Abfüllung in ein entsprechendes Behältnis autoklaviert.

Beispiel XVIII

Wässrige Suspension für die subcutane Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:		
Wirksubstanz	5.0	mg
Polysorbat 80	0.5	mg
Wasser für Injektionszwecke	0.5	ml

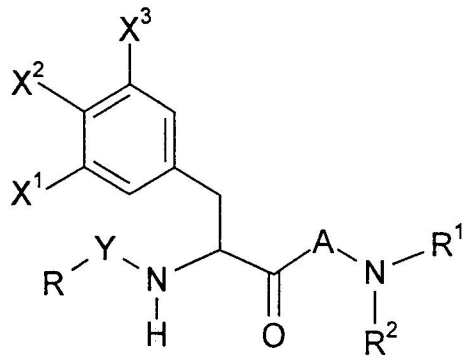
Herstellung:
Der Wirkstoff wird in der Polysorbat 80-Lösung suspendiert und mittels geeigneter Dispiergiertechnik (z.B. Naßmahlung, Hoch-

druckhomogenisation, Mikrofluidisierung etc.) auf eine Teilchengröße von ca. 1 µm zerkleinert. Die Suspension wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

163
182

Patentansprüche

1. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel



(I),

in der

R die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist,

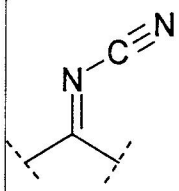
wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert sein können,

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,

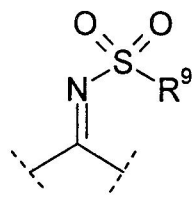
und wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe sowie die benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-,

Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die zweiwertigen Reste



, $-SO_2-$ oder

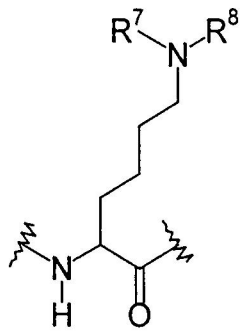


worin R^9 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,

X^1, X^2 und X^3, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Alkoxy-, Trifluormethyl-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Al-

kanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR^1R^2-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



(II),

in dem

R^7 das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R^8 das Wasserstoffatom, die Methyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl- oder Acetylgruppe darstellt,

R^1 das Wasserstoffatom,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in ω-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxyalkyl)-1-piperazinyl Gruppe substituiert sein kann,

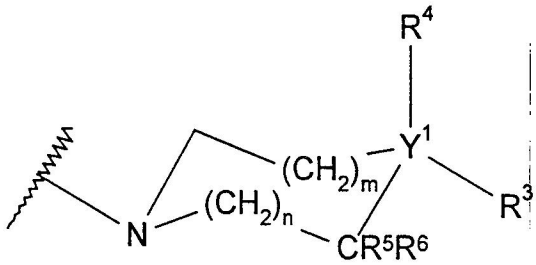
eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-,

Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^2 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



(III),

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^4 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

m die Zahlen 0, 1 oder 2,

n die Zahlen 0, 1 oder 2,

R^3 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,

167
186

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkyl-, ω-(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω-(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkyl-

carbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R^3 zusammen mit R^4 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R^3 gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^4 ein Wasserstoffatom,

einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-,

4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, und

R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern Y^1 ein Kohlenstoffatom ist, R^4 zusammen mit R^6 auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R^3 wie vorstehend erwähnt definiert ist und R^5 ein Wasserstoffatom darstellt oder

sofern Y^1 ein Kohlenstoffatom ist, R^4 zusammen mit R^6 auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^3 zusammen mit R^5 und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis siebengliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus darstellen,

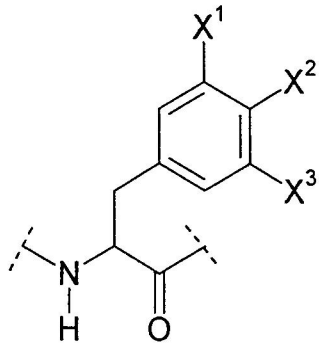
bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können und

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können,

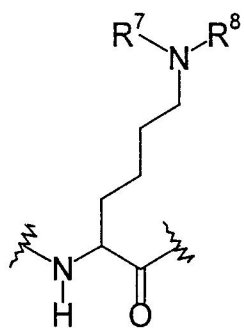
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen die Aminosäure-Partialstruktur der Formel



(IV)

D- bzw. (R)-konfiguriert und hinsichtlich der im Rest A gegebenenfalls vorhandenen Aminosäure-Partialstruktur der Formel



(II)

L- bzw. (S)-konfiguriert ist.

3. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, in der

R die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist,

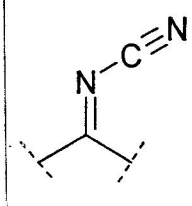
wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,

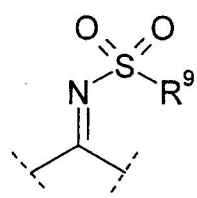
und wobei die vorstehend erwähnten kondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3}-Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,

wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

Y die zweiwertigen Reste



, $-SO_2-$ oder

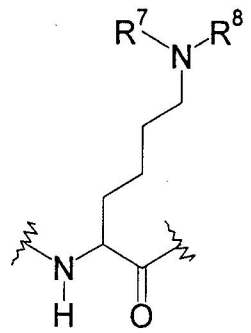


worin R^9 einen C_{1-3}-Alkylrest oder einen gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,

X^1, X^2 und X^3, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3}-Al-

kyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe,

A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR^1R^2-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



(II),

in dem

R^7 und R^8 unabhängig voneinander jeweils das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe darstellen,

R^1 das Wasserstoffatom oder

eine in ω-Stellung gegebenenfalls durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino- oder 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-Gruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R^2 das Wasserstoffatom, die Methyl- oder Ethylgruppe oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann,

oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, und

R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,

bedeuten,

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

4. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, in der

R die 1-Piperidinylgruppe bedeutet, die in 4-Stellung durch

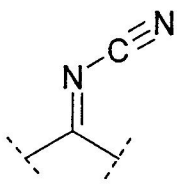
eine 1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl- oder 5,7-Dihydro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl-Gruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-

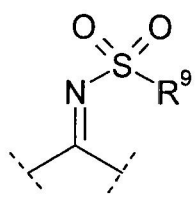
1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,

wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

Y die zweiwertigen Reste



, $-SO_2-$ oder



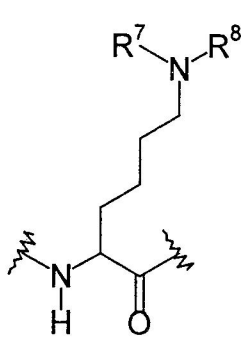
worin R^9 die Methylgruppe oder den Phenylrest darstellt,

X^1 das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

X^2 das Fluor- Chlor- oder Bromatom, die Methyl-, Methoxy-, Hydroxy- oder Aminogruppe,

X^3 das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR^1R^2-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest

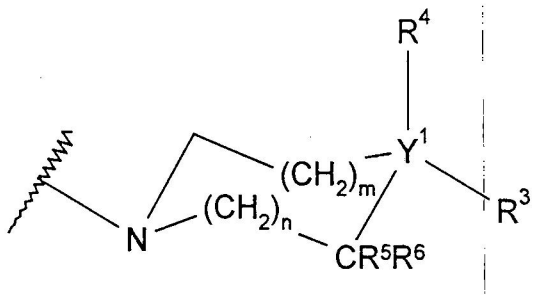


(II),

in dem

R^7 und R^8 Wasserstoffatome darstellen,

R^1 und R^2 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



(III),

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^4 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

m die Zahl 1,

n die Zahl 1,

R^3 eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Hexahydro-1H-1-azepinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl- oder 4-Ethyl-1-piperazinylgruppe,

R^4 ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, und

R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,

bedeuten,

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

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

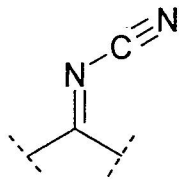
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, von cardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, von entzündlichen Erkrankungen, der allergischen Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, der Morphintoleranz oder zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen geeignet ist.

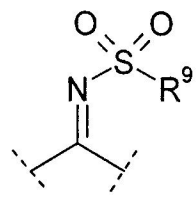
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y einen der zweiwertigen Iminomethylreste

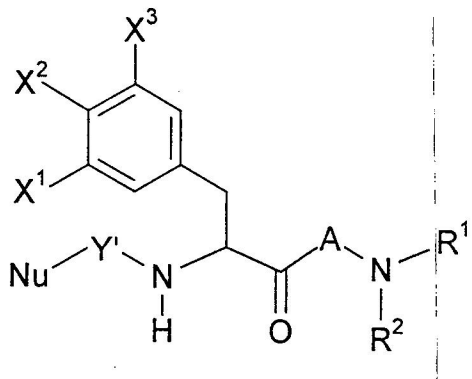


oder



bedeutet, wobei R^9 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



(V),

in der A, R^1, R^2, X^1, X^2 und X^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, Y' einen der beiden oben angegebenen Iminomethylreste darstellt und Nu eine Austrittsgruppe ist,

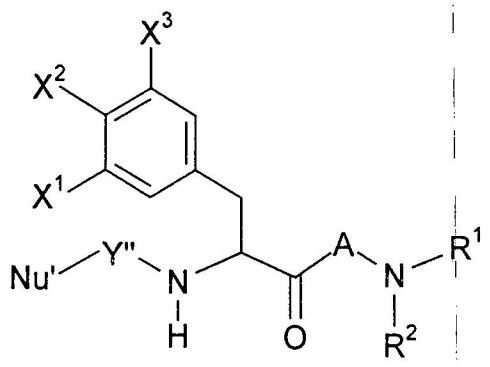
mit einem sekundären Aminen der allgemeinen Formel

R-H (VI),

in der R wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y den zweiwertigen Rest $-SO_2-$ bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



(VII),

in der A, R^1, R^2, X^1, X^2 und X^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, Y'' die SO_2-Gruppe bedeutet und Nu' eine Austrittsgruppe ist,

mit einem sekundären Amin der allgemeinen Formel

R-H (VI),

in der R wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gegebebenenfalls verwendete Präcursorfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Erzeugung und Reinigung von Antikörpern.

11. Verwendung markierter Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2 in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

2001
182

TRADUCCION: Se traduce la carátula y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 11 039.5 escrita en Alemán: para el invento denominado: **AMIDAS DE AMINOACIDOS MODIFICADAS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICACION

La Compañía **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.,** domiciliada en Ingelheim Alemania ha presentado una solicitud de patente titulada: **AMIDAS DE AMINOACIDOS MODIFICADAS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION.**

El día 12 de Marzo de 1999 en la Oficina de patentes de Alemania.

El documento que se acompaña es una copia fiel y exacta del original de esta solicitud de patente.

En la oficina de patentes de Alemania se asignó provisionalmente a la solicitud el número C07D, C07K y A61K de la clasificación internacional de patentes.

Munich, el día 23 de Noviembre de 1999.

EL PRESIDENTE DEL REGISTRO ALEMAN DE PATENTES

Por orden

(firma ilegibble)

Im Auftrag

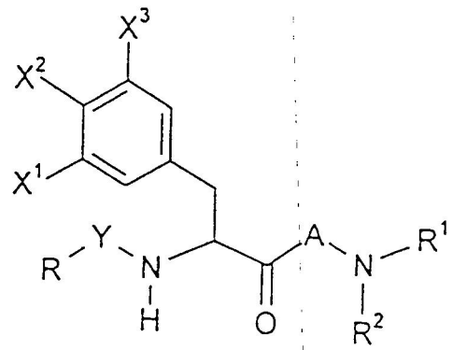
((Al lado izquierdo estampilla acuñada del Registro Alemán de Patentes y cinta en los colores de la bandera nacional de Alemania))

No. de expediente : 199 11 039.5

A 9161

REIVINDICACIONES

1.- Amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general



(I),

en la que

R significa el grupo 1-piperidinilo, que en posición 4 está sustituido con un aza-, diaza- o triaza-heterociclo de 5 a 7 miembros, unido a través de un átomo de nitrógeno, insaturado una vez o dos veces, que contiene uno o dos grupos carbonilo enlazados con un átomo de nitrógeno,

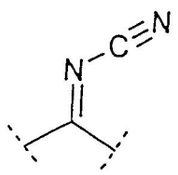
pudiendo estar sustituidos los heterociclos precedentemente mencionados en un átomo de carbono con un grupo fenilo eventualmente sustituido,

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de benceno, piridina, diazina, 1,3-oxazol, tiofeno, furano, tiazol, pirrol, N-metil-pirrol, quinolina, imidazol o N-metil-imidazol, o pudiendo estar condensados con benzo dos dobles enlaces olefínicos en uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados,

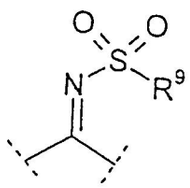
y pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos el grupo fenilo precedentemente mencionado, así como los heterociclos condensados con benzo, tieno, pirido y diazino en el esqueleto de carbonos, adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, grupos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, grupos nitro,

alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, fenilo, fenilalcoxi, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxi, amino, acetilamino, propionilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoilmetilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-1-azepinil)carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminoalquilo, alquilaminocarbonilamino, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

Y significa los radicales divalentes



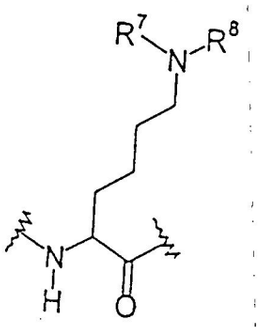
, $-SO_2-$ o



en donde R^9 representa un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi,

X^1, X^2 y X^3, que pueden ser iguales o diferentes, significan el átomo de hidrógeno, el átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo ramificado o no ramificado, un grupo alcoxi, trifluorometilo, dialquilaminoalquilo, dialquilaminoalcoxi, nitro, hidroxi, amino, acetilamino, metilsulfoniloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanoílo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo,

A significa un enlace o el radical divalente, enlazado a través del grupo -CO con el grupo NR^1R^2 de la fórmula I



(II),

en el que

R^7 representa el átomo de hidrógeno o el grupo metilo,

R^8 representa el átomo de hidrógeno, el grupo metilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o acetilo,

R^1 significa el átomo de hidrógeno,

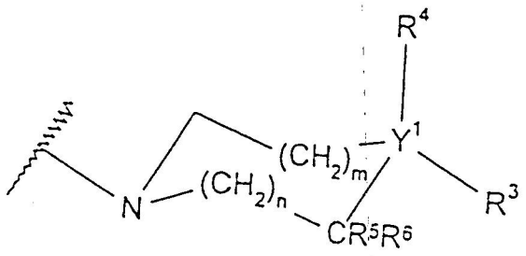
un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono que, en posición ω, puede estar sustituido con un grupo ciclohexilo, fenilo, piridinilo, diazinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-(1-piperidinil)-1-piperidinilo, 4-morfolinilo, hexahidro-1H-1-azepinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino, 4-alquil-1-piperazinilo ó 4-(ω-hidroxialquil)-1-piperazinilo,

un grupo fenilo o piridinilo,

pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los radicales heterocíclicos y los grupos fenilo precedentemente mencionados, adicionalmente en el esqueleto de carbonos, con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, alcoxi, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, ciano, metilsulfoniloxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^2 significa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un grupo fenilo o piridinilo, o

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



(III),

en la que

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^4 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

m significa los números 0, 1 ó 2,

n significa los números 0, 1 ó 2,

R^3 significa el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoiminometilo, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilamino, fenilaminocarbonilamino, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo o carboxi,

un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridinilcarbonilo o fenilcarbonilo que, en cada caso en el esqueleto de carbonos, pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, ciano, carboxi, carbalcoxi, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(dialquilamino)alquilo, ω-(dialquilamino)hidroxialquilo, ω-(carboxi)alcanoílo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

un grupo azacicloalquilo de 4 a 10 miembros, un grupo oxaza-, tiaza- o diaza-cicloalquilo de 5 a 10 miembros,

o un grupo azabicicloalquilo de 6 a 10 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono,

un grupo 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo ó 4-alquil-1--piperazinilcarbonilo,

pudiendo estar sustituidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, así como los grupos 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo y 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo en el anillo con un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, con un grupo alcanoílo, dialquilamino, fenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, carboxialcanoílo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, con un grupo cicloalquilcarbonilo, azacicloalquilcarbonilo, diazacicloalquilcarbonilo u oxazacicloalquilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo en el anillo,

abarcando las partes alicíclicas contenidas en estos sustituyentes 3 a 10 miembros del anillo y abarcando las partes heteroalicíclicas en cada caso 4 a 10 miembros del anillo, y

los radicales fenilo y piridinilo precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos, por su parte, con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, ciano, carboxi, carbalcoxi, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(carboxi)alcanoílo, trifluorometoxi, trifluormetiltio, trifluorometil-

sulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, o

R^3, junto con R^4 e Y^1, significa un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que el grupo metileno puede estar reemplazado por un grupo -NH- o -N(alquilo)-, pudiendo estar reemplazado un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno dentro del grupo R^3 por un radical protector,

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo o hexahidro-1H-1-azepinilo, un grupo alcoxicarbonilo, el grupo ciano o aminocarbonilo o un par de electrones libres, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, y

R^5 y R^6 significan en cada caso un átomo de hidrógeno o, si Y^1 es un átomo de carbono, R^4, junto con R^6, representa también otro enlace carbono-carbono, estando R^3 definido como se ha mencionado precedentemente y R^5 representa un átomo de hidrógeno, o

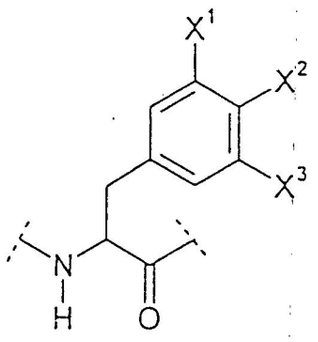
si Y^1 es un átomo de carbono, R^4, junto con R^6, representa también otro enlace carbono-carbono y R^3, junto con R^5 y el doble enlace incluido, representa un carbociclo o heterociclo monocíclico o bicíclico, de cinco a siete miembros, parcialmente hidrogenado o aromático,

pudiendo abarcar todos los grupos alquilo y alcoxi precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, 1 a 7 átomos de carbono, y

pudiendo abarcar todos los grupos cicloalquilo precedentemente mencionados, así como los grupos cicloalquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, 5 a 10 átomos de carbono,

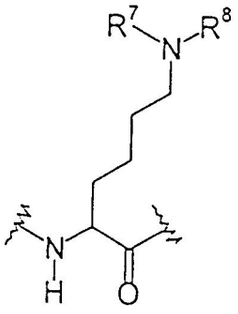
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

2.- Amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que la estructura parcial de aminoácido de la fórmula



(IV)

está configurada D o (R) y, en relación con la estructura parcial de aminoácido, eventualmente presente en el radical A, de la fórmula



(II)

está configurada L o (S).

3.- Amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

R significa el grupo 1-piperidinilo, que en posición 4 está sustituido con un aza-, diaza- o triaza-heterociclo de 5 a 7 miembros, unido a través de un átomo de nitrógeno, insaturado una vez o dos veces, que contiene uno o dos grupos carbonilo enlazados con un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos los heterociclos precedentemente mencionados en un átomo de carbono con un grupo

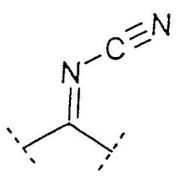
fenilo,

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de benceno, piridina o quinolina o pudiendo estar condensados con benzo dos dobles enlaces olefínicos en uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados,

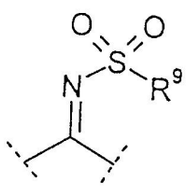
y pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los heterociclos condensados en el esqueleto de carbonos precedentemente mencionados, y/o en los grupos fenilo contenidos en estos grupos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo C_{1-3}, trifluorometilo, alcoxi C_{1-3}, hidroxi, amino, nitro, fenilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo ó (4-metil-1-piperazinil)-carbonilo,

pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y estando excluida una sustitución múltiple con los tres sustituyentes mencionados en último lugar,

Y significa los radicales divalentes



, $-SO_2-$ o

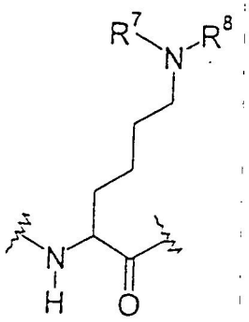


en donde R^9 representa un radical alquilo C_{1-3} o un radical fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo o un grupo metoxi,

X^1, X^2 y X^3, que pueden ser iguales o diferentes, significan el átomo de hidrógeno, el átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, trifluorometilo, hidroxi, amino o acetilamino,

A significa un enlace o el radical divalente, enlazado a

través del grupo -CO con el grupo NR^1R^2 de la fórmula I



(II),

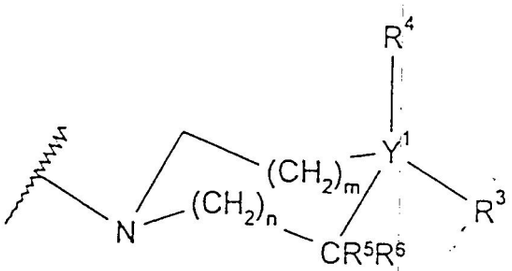
en el que

R^7 y R^8, independientemente uno de otro, representan en cada caso el átomo de hidrógeno o el grupo metilo,

R^1 significa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido en posición ω con un grupo amino, metilamino, dimetilamino ó 4-(1-piperidinil)-1-piperidinilo,

R^2 significa el átomo de hidrógeno, el grupo metilo o etilo, o

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



(III),

en la que

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^4 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

m significa los números 0 ó 1,

n significa los números 1 ó 2,

R^3 significa el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo que, en cada caso en el esqueleto de carbonos, pueden estar sustitui-

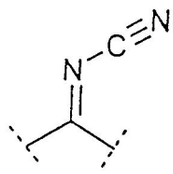
dos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,
un grupo azacicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo oxaza- o diaza-cicloalquilo de 5 a 7 miembros, o un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,
estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono, y
pudiendo estar sustituidos con un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, con un grupo alcanoílo C_{1-4}, dialquil C_{1-3}-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo,
R^4 significa un átomo de hidrógeno,
un radical alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo o piridinilo,
o un par de electrones de libres, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, y
R^5 y R^6 significan en cada caso un átomo de hidrógeno,
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

4.- Amidas de aminoácidos modificadas de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que
R significa el grupo 1-piperidinilo, que en posición 4 está sustituido con un grupo 1,3-dihidro-4-fenil-2(2H)-oxoimidazol-1-ilo, 1,3-dihidro-2(2H)-oxobencimidazol-1-ilo, 2,4(1H,3H)-dioxoquinazolin-3-ilo, 1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 3,4-dihidro-2(1H)-oxoquinazolin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-ilo, 2(1H)-oxoquinolin-3-ilo, 2,4-dihidro-5-fenil-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-ilo, 1,3-dihidro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]quinolin-3-ilo ó 5,7-dihidro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-ilo,
pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los heterociclos bicíclicos precedentemente mencionados en el esqueleto de carbonos y/o en los grupos fenilo conteni-

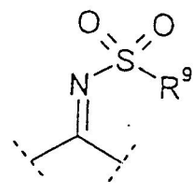
dos en estos grupos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxi, amino, nitro, fenilo, fenilmetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo ó (4-metil-1-piperazinil)carbonilo,

pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y estando excluida una sustitución múltiple con los tres sustituyentes mencionados en último lugar,

Y significa los radicales divalentes



, $-SO_2-$ o



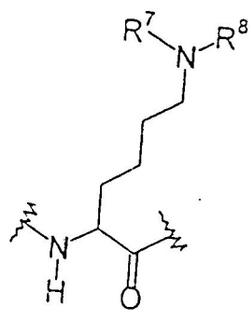
en donde R^9 representa el grupo metilo o el radical fenilo,

X^1 significa el átomo de flúor, cloro o bromo, o el grupo metilo,

X^2 significa el átomo de flúor, cloro o bromo, el grupo metilo, metoxi, hidroxi o amino,

X^3 significa el átomo de flúor, cloro o bromo, o el grupo metilo,

A significa un enlace o el radical divalente, enlazado a través del grupo -CO con el grupo NR^1R^2 de la fórmula I

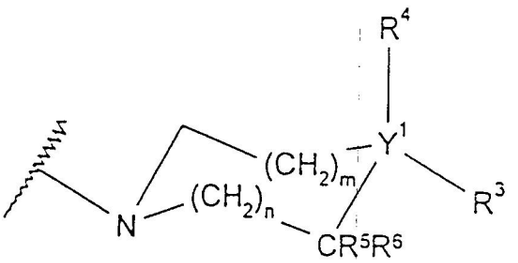


(II),

en el que

R^7 y R^8 representan átomos de hidrógeno,

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



(III),

en la que

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^4 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

m significa el número 1,

n significa el número 1,

R^3 significa un grupo fenilo o piridinilo que, en cada caso en el esqueleto de carbonos, puede estar sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,

un grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-(dimetilamino)-1-piperidinilo, 4-piperidinilo ó 4-morfolinilo, pudiendo estar sustituido el átomo de nitrógeno del grupo 4-piperidinilo con un grupo alquilo en cada caso con 1 a 2 átomos de carbono, un grupo hexahidro-1H-1--azepinilo, 4-metil-1-piperazinilo ó 4-etil-1-piperazinilo,

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono o un par de electrones libres, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, y

R^5 y R^6 representan en cada caso un átomo de hidrógeno,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

5.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

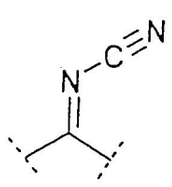
6.- Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 5, junto a eventualmente una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

7.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza, para el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina, de enfermedades cardiovasculares, enfermedades de la piel, de enfermedades inflamatorias, de rinitis alérgica, de asma, de enfermedades que van acompañadas de una dilatación excesiva de los vasos y de un reducido riego de los tejidos condicionado por lo anterior, de la tolerancia a la morfina o para combatir sofocos menopáusicos.

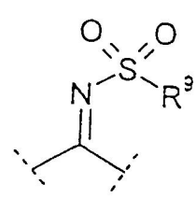
8.- Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 6, caracterizado porque, por vía no química, se incorpora un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

9.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

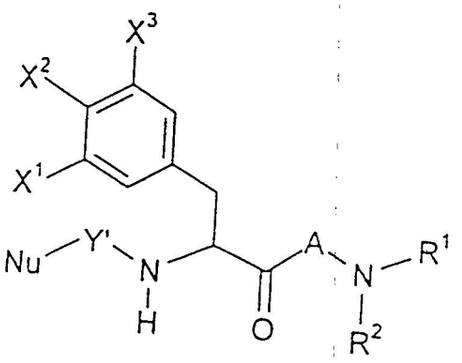
a) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que Y significa uno de los radicales iminometilo divalentes



o



estando R^9 definido como en las reivindicaciones 1 a 5, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



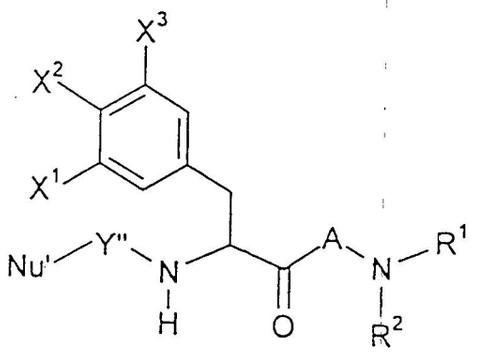
(V),

en la que A, R^1, R^2, X^1, X^2 y X^3 están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, Y' representa uno de los dos radicales iminometilo antes indicados y Nu es un grupo lábil, con una amina secundaria de la fórmula general

R-H (VI),

en la que R está definido como en las reivindicaciones 1 a 5, o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que Y significa el radical divalente $-SO_2-$, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



(VII),

en la que A, R^1, R^2, X^1, X^2 y X^3 están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, Y" significa el grupo SO_2 y Nu' es un grupo lábil, con una amina secundaria de la fórmula general

R-H (VI),

en la que R está definido como en las reivindicaciones 1 a 5

y,
en caso necesario, se separa de nuevo un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas y/o funciones de precursor eventualmente utilizadas se transforman en un compuesto así obtenido, y/o
en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o
un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

10.- Empleo de los compuestos de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2, para la producción y purificación de anticuerpos.

11.- Empleo de los compuestos marcados de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2 en ensayos RIA y ELISA y como coadyuvantes diagnósticos y analíticos en la investigación de neurotransmisores.

198

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00017331 00000000 Folios: 2[illegible]
Fecha (AMD): 2000-02-09 17:20:22
Trámite . 002 PATENTES : 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 3,790
FECHA : ENERO 17 DE 2000

***** 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	050-00024-9	960450	17/01/2000	13,917,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50009-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL $	608,000.00

CION: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cobro 10903-801-0[illegible]5

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

199

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

[illegible] : 00017331 00000100 Folios: 217
[illegible] (MMDD): 2000-03-30 17:01:22
[illegible] . 002 PATENTES 1 REGISTRO/ 411 RELSEMITAC
[illegible] 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

218

- ✓ Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- ✓ Nombre e identificación del Inventor [ ]
- ✓ Título o nombre de la Invención [ ]
- ✓ Descripción [ ]
- ✓ Reivindicaciones 202 [ ]
- ✓ Resumen 89 [ ]
- ✓ Comprobante de Pago 217 [ ]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha: _____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

239

200

430

2000-03-10

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-017331

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [x] **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS : Debe presentar comprobante de pago por concepto de excedente de palabras, a partir de la 150, en el extracto para publicación (artículo primero de la Resolución 02 del 2000).

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [x] **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 pero,

[ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,10 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

201
220

480
2000-05-30

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-17331

Concepto Técnico no 802 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/16

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X]	NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X]	NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X]	NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X]	NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [X]	NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [ ]	NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI [X]	NO [ ]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [X]	NO [ ]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI [X]	NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ]	**NO [X]**	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Mayo 30/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

202
221

372
2000-05-30

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 802

EXPEDIENTE Nº 0-17331 IPC A61K 31/16

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, las reivindicaciones 7, 10 y 11 deben corregirse, ya que en ellas se desea proteger el empleo de compuestos de la invención, es decir su uso.

Al corregir las reivindicaciones debe adjuntarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Santa Fe de Bogotá D.C., 30 de mayo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

203
222

430
2000-06-15

EXPEDIENTE 00-017331

AUTO 0691

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 15 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia