

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2020-177  
(22) Přihlášeno: 30.03.2020  
(40) Zveřejněno: 13.10.2021  
(Věstník č. 41/2021)  
(47) Uděleno: 14.09.2022  
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: 26.10.2022  
(Věstník č. 43/2022)

C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
G01N 33/574 (2006.01)  
G01N 33/58 (2006.01)  
A61K 51/04 (2006.01)  
C07K 5/062 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

Jansen, Koen, et al. "Selective inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) with a (4-quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine scaffold." ACS medicinal chemistry letters 4.5 (2013): 491-496. Publication Date: March 18, 2013; <https://doi.org/10.1021/ml300410d>; De Decker, An, et al. "Novel small molecule-derived, highly selective substrates for fibroblast activation protein (FAP)." ACS medicinal chemistry letters 10.8 (2019): 1173-1179. Publication Date: July 9, 2019; <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00191>; Dvořáková, Petra, et al. "Inhibitor-decorated polymer conjugates targeting fibroblast activation protein." Journal of Medicinal Chemistry 60.20 (2017): 8385-8393. Publication Date: September 27, 2017; <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00767>.  
US 20140357650 A1; WO 2019154859 A1.

(73) Majitel patentu:

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v.  
i., Praha 6, Dejvice, CZ

(72) Původce:

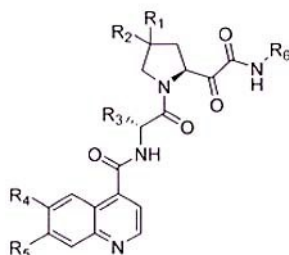
Mgr. Adéla Šimková, Praha 8, Troja, CZ  
RNDr. Pavel Šácha, Ph.D., Praha 6, Řepy, CZ  
Natan Sidej, Praha 8, Libeň, CZ  
Mgr. Tereza Ormsby, Ph.D., Praha 1, Josefov, CZ

(54) Název vynálezu:

**Sloučeniny pro inhibici fibroblastového  
aktivačního proteinu**

(57) Anotace:

Řešení popisuje sloučeniny obecného vzorce I, které svojí afinitou a schopností inhibice vysoce přesahují doposud známé inhibitory FAP. Tyto látky je možné použít ke specifickému cílení na nádory pro účely diagnostiky a terapie nebo pro laboratorní účely při studiu endogenní exprese FAP.



## Sloučeniny pro inhibici fibroblastového aktivačního proteinu

### Oblast techniky

5

Cílem práce bylo nalezení nových sloučenin, vhodných pro zacílení nádorové terapie a diagnostiky.

### Dosavadní stav techniky

10

Fibroblastový aktivační protein (FAP) je serinová proteáza exprimovaná v mnohých rychle proliferujících tkáních, zejména ve fibroblastech epiteliálních nádorů. Vzhledem k nízké či nedetekovatelné expresi ve zdravých dospělých tkáních je FAP slibnou platformou pro cílení nádorové terapie a diagnostiky. Přestože FAP podle mnohých studií přispívá k proliferaci nádoru, nebylo zatím prokázáno, že by jeho inhibice vedla ke zpomalení jejich růstu (shrnutí v Busek et al. 2018. *Front. Biosci.*, 1933).

15

Díky specifickému výskytu v patologických tkáních a jeho ukotvení na vnější straně plazmatické membrány aktivovaných fibroblastů je FAP ideální molekulární adresou, díky níž je možné nádorovou tkáň přesně zacílit. První studie ukázaly, že tento přístup je relevantní pro diagnostiku nádorů pomocí PET/CT. Konjugáty selektivního inhibitoru FAP s chelátorem DOTA nesoucím radioaktivní izotop  $^{68}\text{Ga}$  umožnily srovnatelně citlivé zobrazení nádorových tkání jako aktuálně používaná (18F)-fluorodeoxyglukosa (FDG). Velkou výhodou tohoto přístupu oproti stávající metodě je eliminace falešně pozitivních signálů generovaných tkáněmi s vysokou spotřebou glukosy (Lindner et al. 2018. *J. Nucl. Med.*, 1415).

20

25

Ačkoliv se využití molekulárního rozpoznávání FAP jakožto platformy pro zacílení nádorů ukazuje jako relevantní, přirozená exprese tohoto enzymu v cílených tkáních je i tak velmi nízká a je proto nezbytné použití vysoce selektivních inhibitorů či substrátů s mimořádně vysokou afinitou. Kvůli nízkým koncentracím endogenně exprimovaného FAP je tento enzym náročný i na studium v laboratorních podmínkách, proto jsou využívány téměř výhradně modely s nadměrnou expresí FAP.

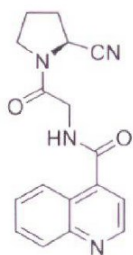
30

Pro cílení FAP jsou momentálně používány látky vzorce A a B (viz níže), které vykazují doposud nejlepší vlastnosti, co se týče afinity i selektivity (Jansen et al. 2014, *J. Med. Chem.*, 3053). Látka vzorce B je výsledkem rozsáhlého výzkumu studujícího vztah struktury a aktivity inhibitorů FAP, během něhož byla každá část její struktury vysoce optimalizována (např. Jansen et al. 2013, *ACS Med. Chem. Lett.*, 491; Poplawski et al. 2013, *Med. Chem.*, 3467; Ryabtsova et al. 2012, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3412). Molekula je odvozena od peptidového substrátu FAP X-Gly-Pro-Y (kde X a Y jsou libovolné peptidové sekvence). Motiv Gly-Pro je pro afinitu látky k aktivnímu místu FAP nezbytný (Edosada et al. 2006, *FEBS Lett.*, 1581). N-koncový 4-karbonylchinolin je výsledkem rozsáhlé optimalizace a představuje nejvhodnější substituent zmíněného dipeptidu Gly-Pro. Peptidová vazba za prolinem v substrátu enzymu FAP může být nahrazena pro účely inhibice aktivní hlavičky, tj. skupinou, která bude mít elektrofilní centrum a bude schopná podlehnout nukleofilnímu ataku katalytického místa enzymu.

35

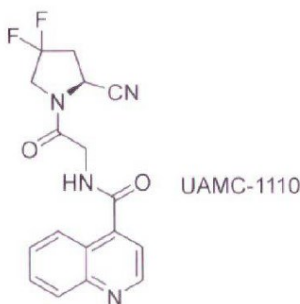
40

45



IC<sub>50</sub> = 10,3 nM

A



IC<sub>50</sub> = 3,2 nM

B

5

Pro tento účel byly doposud použity pouze následující funkční skupiny: kyselina boronová, chloromethylketon a nitril. Právě nitrilová skupina se doposud osvědčila nejvíce a nitrilové inhibitory FAP byly použity pro cílení nádoru *in vivo* (Lindner et al. 2018, *J. Nucl. Med.*, 1415).  
 10 Selektivní a specifické inhibitory FAP jsou popsány také v přihláškách vynálezu US 20140357650 (2014) a WO 2019154859 (2019). Kromě toho byly navrženy vysoce selektivní substráty pro FAP (De Decker et al. 2019, *ACS Med. Chem. Lett.*, 1173) a polymerní konjugáty nesoucí inhibitor FAP (Dvořáková et al. 2017, *J. Med. Chem.*, 8385).

15 Jak již bylo zmíněno, pro optimální cílení FAP *in vivo* a *in vitro* je nezbytná mimořádná afinita inhibitoru. Přestože *N*-koncová část molekuly inhibitoru byla již vysoce optimalizována, *C*-koncová část zůstala doposud neprozkoumána. Optimalizací také této části molekuly se tedy otevírá možnost dosáhnout dalšího zvýšení požadované afinity inhibitoru.

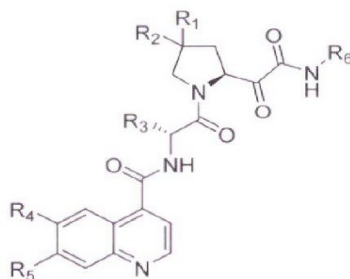
20 V předkládaném vynálezu prokazujeme, že při použití substituovatelné aktivní hlavičky, konkrétně  $\alpha$ -ketoamidu, je možné nečekaně rozšířit množství interakcí inhibitoru s aktivním místem enzymu a výrazně tak zlepšit afinitu tohoto inhibitoru k FAP.

Z rozsáhlé studie vztahu struktury a aktivity jsme získali řadu látek, které svojí afinitou a schopností inhibice vysoce přesahují doposud známé inhibitory FAP. Tyto látky je možné použít k analogickým aplikacím, které již byly zmíněny, tj. ke specifickému cílení na nádory pro účely diagnostiky a terapie, nebo pro laboratorní účely při studiu endogenní exprese FAP.

### 30 Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použití nové aktivní hlavičky, konkrétně  $\alpha$ -ketoamidu, k vytvoření nové a nečekaně vysoce účinné sloučeniny pro inhibici fibroblastového aktivačního proteinu (FAP). Zde navržené substituce na dusíku  $\alpha$ -ketoamidové skupiny dramaticky zvyšují afinitu látek k FAP.  
 35 Popsané látky lze použít při cílení na nádorové tkáně pro diagnostické či terapeutické účely.

Předkládaný vynález poskytuje chinolinkarboxamidové sloučeniny, vykazující vysokou inhibiční aktivitu vůči fibroblastovému aktivačnímu proteinu (FAP), mající obecný vzorec I



5

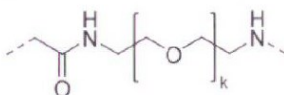
(I),

kde  $R_1$  a  $R_2$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, F,

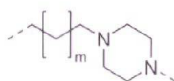
10  $R_3$  je zvolen ze skupiny, zahrnující H, D nebo C1-C5 alkyl.

$R_4$  a  $R_5$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, -OH, C1-C3 alkoxy a strukturu -X-Y-Z, kde X je atom kyslíku nebo -NH-, Y je

15

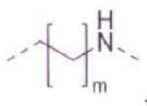


nebo



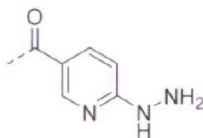
20

nebo



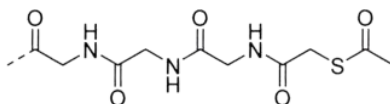
25

kde  $k$  je celé číslo od 5 do 15 a  $m$  je celé číslo od 1 do 3, a Z je

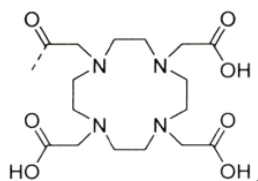


30

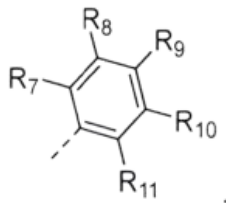
nebo



nebo



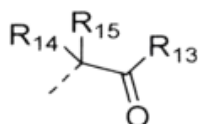
- 5  $R_6$  je zvolen ze skupiny, zahrnující H, D, C1-C10 alkyl, C3-C10 cykloalkyl, adamantyl, substituovaný či nesubstituovaný aryl nebo C7-C20 alkylaryl, v nichž aryl je



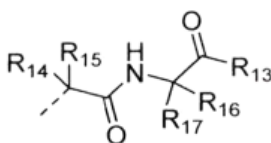
- 10 kde  $R_7$  a  $R_{11}$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, halogen, C1-C3 alkyl, C1-C3 alkoxy,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-OR_{12}$ , kde  $R_{12}$  zvolen ze skupiny, zahrnující H, D, halogen, C1-C4 alkyl,

- 15  $R_8$ ,  $R_9$  a  $R_{10}$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, halogen, -OMe, C1-C3 alkyl, C1-C3 alkoxy,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-OR_{12}$ ,

nebo je  $R_6$



- 20 či



- 25 kde  $R_{13}$  je zvolen ze skupiny, zahrnující  $-OR_{12}$ ,  $-NHR_{12}$ ,  $-N(-CH_3)R_{12}$ , pyrrolidin, morfolin,

- 30  $R_{14}$  a  $R_{15}$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, C1-C5 alkyl, fenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, benzyl, 3,4-dimethoxybenzyl a nesubstituovaný C3-C8 alkylheteroaryl, jehož heteroaryl je zvolen z pyrrolu, furanu, thiofenu, imidazolu, thiazolu, oxazolu, indolu a pyridinu,

- 35  $R_{16}$  a  $R_{17}$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, C1-C6 alkyl, fenyl, benzyl, 4-hydroxybenzyl, nesubstituovaný C3-C8 alkylheteroaryl, jehož heteroaryl je zvolen z pyrrolu, furanu, thiofenu, imidazolu, thiazolu, oxazolu, indolu a pyridinu,  $-(CH_2)_n-C(=O)-OR_{18}$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)-NR_{19}R_{20}$  a  $-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$ , kde n má hodnotu celého čísla od 1 do 4,

$R_{18}$  je zvolen ze skupiny zahrnující H, D, C1-C3 alkyl a benzyl,

R<sub>19</sub> a R<sub>20</sub> jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, C1-C3 alkyl, benzyl a 3,4-dimethoxybenzyl, a

5 R<sub>21</sub> a R<sub>22</sub> jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D a (benzyloxy)karbonyl.

Tak, jak jsou zde popsány a pokud není uvedeno jinak, mají jednotlivé substituenty následující významy:

- 10 – alkyl je rovný nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec, obsahující počet uhlíku, uvedený v místě použití tohoto termínu a konkrétně zahrnuje methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *s*-butyl, *t*-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, cyklohexyl, cyklohexylmethyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl a podobně;
- 15 – cykloalkyl je cyklický uhlovodíkový řetězec, obsahující počet uhlíků, uvedený v místě použití tohoto termínu a konkrétně zahrnuje cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, a podobně;
- heterocykloalkyl je cyklický uhlovodíkový řetězec, obsahující počet uhlíku, uvedený v místě použití tohoto termínu a obsahující alespoň jeden atom dusíku nebo kyslíku a konkrétně
- 20 zahrnuje pyrrolidin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, piperazin, morfolin,
- aryl je uhlovodíková skupina obsahující jedno nebo více aromatických jader, obsahující počet uhlíků, uvedený v místě použití tohoto termínu a může být nesubstituovaný, nebo
- 25 substituovaný jedním či více substituenty, vybranými ze skupiny, zahrnující D, -OH, alkoxy, NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)-O-alkyl, halogen,
- alkylheteroaryl je alkylová skupina nesoucí alespoň jedno aromatické jádro obsahující počet uhlíků, uvedený v místě použití tohoto termínu, a alespoň jeden heteroatom ze skupiny
- 30 zahrnující kyslík, dusík a síru, přičemž heteroaryl je vybrán ze skupiny pyrrol, furan, thiofen, imidazol, thiazol, oxazol, indol a pyridin, a může být nesubstituovaný, nebo substituovaný jedním či více substituenty, vybranými ze skupiny, zahrnující -OH, -O(aryl), -O(arylalkyl), -C(O)-, -CN, halogen;
- alkylaryl označuje alkylovou skupinou, která je substituována jednou nebo více arylovými
- 35 skupinami, nesubstituovanými nebo substituovanými jedním nebo více ze substituentů, vybraných ze skupiny, zahrnující D, -OH, alkyl, alkoxy, -O(aryl), -O(arylalkyl), -C(=O)-, -C(=O)-O-alkyl, -CN, halogen;
- alkoxy znamená nasycený, přímý nebo rozvětvený, C<sub>1</sub> až C<sub>10</sub> uhlovodíkový řetězec přímo
- 40 navázaný přes atom kyslíku a konkrétně zahrnuje skupinu methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobuoxy, *t*-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, isohexyloxy a podobně.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny podle obecného vzorce I, zvolené ze skupiny, zahrnující:

- 45 (S)-N-(2-(2-(2-(Benzylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (S)-N-(2-(2-(2-((3,4-Dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-chinolin-4-karboxamid,
- 50 (S)-N-(2-(2-(2-((4-Fluorbenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (S)-N-(2-Oxo-2-(2-(2-oxo-2-(fenethylamino)acetyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)chinolin-4-karboxamid,
- 55

- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((3,4-Dimethoxyfenethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- 5 (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((4-Methoxyfenyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- Methyl(*S*)-4-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetamido)benzoát,
- 10 (*S*)-*N*-(2-(2-(2-(Cyklopropylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-(Isopropylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (*S*)-*N*-(2-Oxo-2-(2-(2-oxo-2-(pentylamino)acetyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)chinolin-4-karboxamid,
- 15 Methyl (*S*)-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycinát,
- terc*-Butyl (*S*)-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycinát,
- 20 Methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)alaninát,
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((2-(Dimethylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- 25 (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((2-(Ethyl(propyl)amino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((2-(Isopropylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- 30 (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- Methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-leucinát,
- 35 Methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-fenylalaninát,
- Methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-glutaminát.
- 40 5-Benzyl 1-methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)-glycyl-L-glutamát,
- 45 Benzyl *N*<sup>6</sup>-((benzyloxy)karbonyl)-*N*<sup>2</sup>-((2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)-pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl)-L-lysinát,
- (*S*)-*S*-(62-((4-((2-(2-(2-((3,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)karbamoyl)chinolin-7-yl)oxy)-2,5,8,11,61-pentaoxo-
- 50 15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57-pentadekaoxa-3,6,9,12,60-pentaaza-dohexakontyl)-ethanthioát,
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((3,4-dimethoxybenzyl)amid)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-7-(2-(6-hydrazinylnikotinamido)ethoxy)chinolin-4-karboxamid.
- 55 Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny podle obecného vzorce I pro použití jako léčiva.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny podle obecného vzorce I pro použití pro použití jako léčiva k léčení rakoviny.

- 5 Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny podle obecného vzorce I pro použití pro použití k léčení epitelálních nádorů.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I pro použití k cílené diagnostice nádorové tkáně, zejména epitelálních nádorů.

10

Dále je předmětem vynálezu farmaceutický prostředek, který obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a případně alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo.

- 15 Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutický prostředek, který obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a případně alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo, pro použití k léčbě rakoviny, zejména epitelálních nádorů.

- 20 Předmětem vynálezu je také diagnostický prostředek, který obsahuje diagnosticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a případně alespoň jeden diagnosticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo.

- 25 Předmětem vynálezu je také diagnostický prostředek, který obsahuje diagnosticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a případně alespoň jeden diagnosticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo, pro použití k cílené diagnostice nádorové tkáně, zejména epitelálních nádorů.

- 30 Pro ověření použitelnosti látek v *in vivo* aplikacích, tj. jak pro farmaceutickou inhibici enzymu FAP, tak i pro použití konjugátů látek pro diagnostické a terapeutické účely, byla pro vybrané látky měřena selektivita vůči příbuzným proteinům, dále stabilita v myši a lidské plazmě, stabilita v myších mikrosomech a cytotoxicita na lidských nádorových liniích.

- 35  $IC_{50}$  (hodnota střední inhibiční koncentrace) vybraných látek byla měřena vůči enzymům dipeptidylpeptidáze IV a prolylendopeptidáze (DPPIV a PREP), pro zjištění případné interference předkládaných látek s těmito enzymy. Bylo potvrzeno, že interference s DPPIV nehrozí vzhledem k vysoké hodnotě  $IC_{50}$ , předkládané látky se tedy na enzym vážou výrazně hůře než na FAP. Na PREP se tyto látky sice vážou srovnatelně dobře jako na FAP, ale PREP je přítomna zejména v cytosolu, proto je interference nevýznamná – látky se *in vivo* s tímto enzymem nedostanou do kontaktu.

- 40 Nejlepší z předkládaných látek je více než 20x potentnější než dříve uvedená látka „B“ (tj. UAMC-1110), která se obecně považuje za nejlepší stav techniky. Nicméně ještě relevantnější je srovnání s látkou „A“ (bez dvou atomů fluoru), jejíž složení je nejpodobnější předkládaným sloučeninám. Nejpotentnější z nich jsou totiž vůči FAP více než o dva řády citlivější (150x).

- 45 Nejúčinnější sloučenina 3b vykazuje mimořádnou stabilitu v plazmě i v mikrosomech. Je tedy vhodná pro *in vivo* aplikace cílicí na enzym FAP. Je důležité, že díky vysoké stabilitě v myši plazmě a mikrosomech bude možné během vývoje těchto aplikací používat myši modely. Obecně nízká cytotoxicita předkládaných látek (včetně nejpotentnější sloučeniny 3b) naměřená při dvou koncentracích (lišících se o 1 řád) ve čtyřech liniích lidských nádorových buněk je klíčová pro  
50 budoucí možné využití látek tohoto typu pro *in vivo* aplikace.

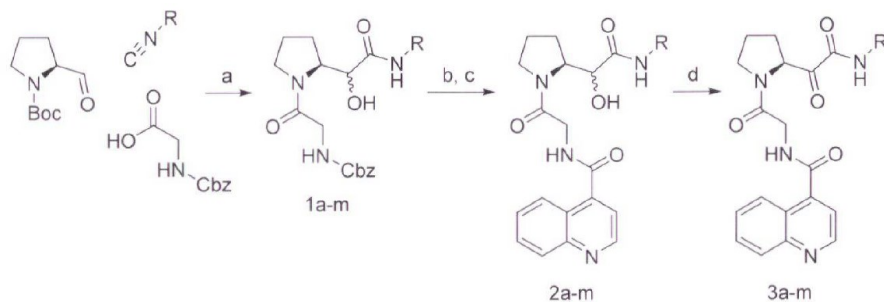
- Zmíněné látky mohou být syntetizovány podle schémat 1 až 4 z Boc-L-prolinalu, Cbz-glycinu a příslušného isonitrilu Passeriniho reakcí. Vzniklý  $\alpha$ -acyloxyamid je dále kysele odechráněn a bazicky transacylován za vzniku příslušného  $\alpha$ -hydroxyamidu. Tato sloučenina může být  
55 podrobena modifikacím prostřednictvím peptidotvorných kondenzací a šetrným zaváděním a

odstraňováním chránicích skupin. Výsledný  $\alpha$ -hydroxyamid je následně oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid. V případě derivátů 12 a 15 musela být oxidace provedena před zavedením hydrazinonikotinové kyseliny (HYNIC) či merkaptoacetyltriglycinu (MAG3) kvůli nekompatibilitě těchto struktur s oxidačním krokem.

5

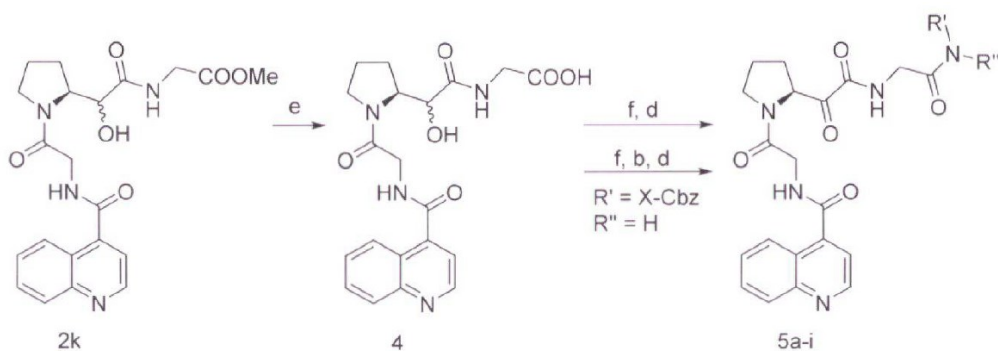
Syntetický přístup je znázorněn na následujících schématech:

Schéma 1



10

Schéma 2



15

Schéma 3

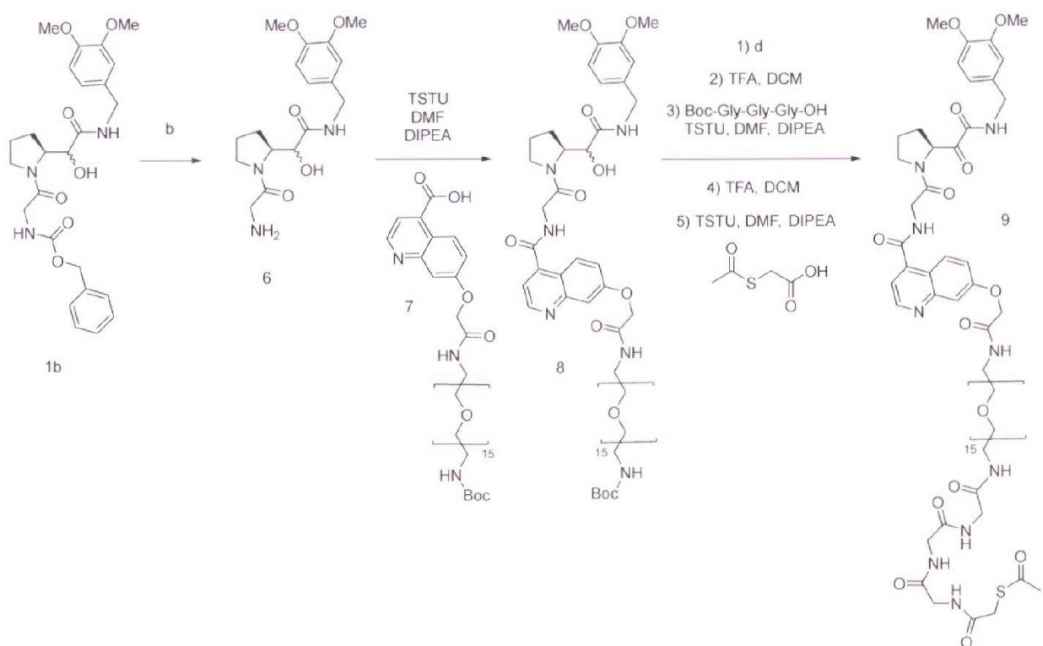
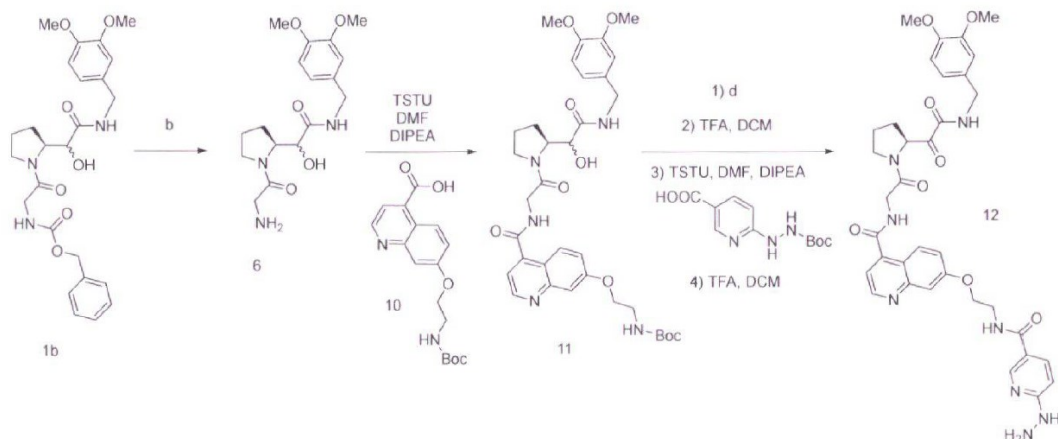


Schéma 4



5

Reakční podmínky platné pro schémata 1 až 4:

- a: 1) DCM, rt, 2) DCM, TFA, rt, 3) DCM, Et<sub>3</sub>N, rt, b: H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, MeOH, rt, c: Chinolin-4-  
 10 karboxylová kyselina, TSTU, DIPEA, DMF, rt, d: IBX, DMSO, rt, e: 1% KOH, 90% MeOH, f: 1) TSTU, DIPEA, DMF, 2) R'-NH-R'', DMF; X = -CH(COOMe)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH-

#### Příklady uskutečnění vynálezu

##### 15 Seznam zkratek

Bd	rozšířený dublet
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
20 Bt	rozšířený triplet
Cbz	benzyloxykarbonyl
CCRF-CEM	lidská nádorová buněčná linie lymfoblastoidní leukémie
Cp	cyklopropyl
CT	počítačová tomografie
25 D	dublet
DCM	dichlormethan
Dd	dublet dubletu
Ddd	dublet dubletu dubletu
DIPEA	diisopropylethylamin
30 DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová kyselina
DPPIV	dipeptidylpeptidáza IV
Ekv.	molární ekvivalent
35 FAP	fibroblastový aktivační protein
FDG	(18F)-fluorodeoxyglukosa
Gly	glycin
Hela	lidská nádorová buněčná linie karcinomu děložního čípku
HepG2	lidská nádorová buněčná linie jaterního karcinomu
40 HL-60	lidská nádorová buněčná linie myeloidní leukémie
Hm./hm.	podíl hmotnostních jednotek
HPLC	vysoce účinná kapalinová chromatografie

	HR MS	hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením
	HYNIC	hydrazinonikotinová kyselina
	IBX	jodoxybenzoová kyselina
	IC <sub>50</sub>	střední inhibiční koncentrace
5	LC-MS	tandem kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie
	m	multiplet
	MG3	merkptoacetyltriglycin
	MeOH	methanol
	NMR	nukleární magnetická rezonance
10	obj./obj.	podíl objemových jednotek
	PDA	světelný detektor s diodovým polem
	PET	positronová emisní tomografie
	Ph	fenyl
	PREP	prolylendopeptidáza
15	Pro	prolin
	QDA	hmotnostní detektor s Daltonovým kvadrupólem
	R <sub>1</sub>	retenční čas
	s	singlet
	SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
20	TFA	trifluoroctová kyselina
	TSTU	<i>N,N,N',N''</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -( <i>N</i> -sukcinimidyl)uroniumtetrafluoroborát
	UHPLC-MS	tandem ultra-vysokoúčinné kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie
	UV	ultrafialové záření.

25

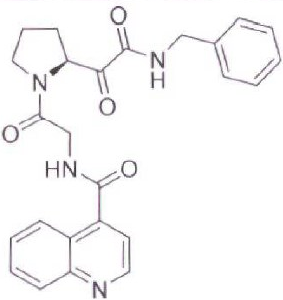
Přístroje použité při syntéze sloučenin, připravených v následujících příkladech

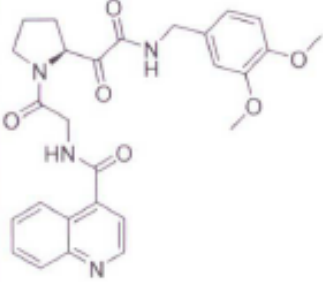
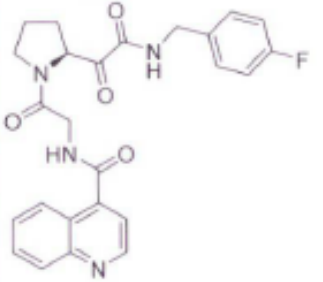
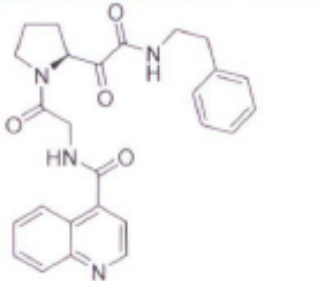
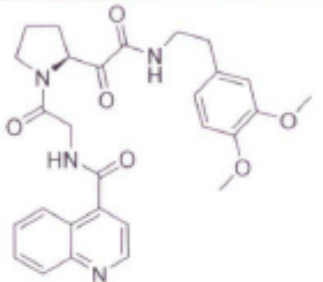
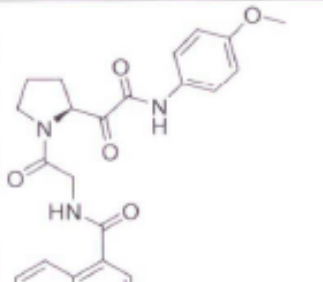
30 NMR spektra byla naměřena na stroji Bruker Avance III 500 MHz spectrometer (<sup>1</sup>H při 500 MHz a <sup>13</sup>C při 125,7 MHz). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (HR MS) byla naměřena na stroji LTQ Orbitrap XL hybrid mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) za využití elektrosprejové ionizace.

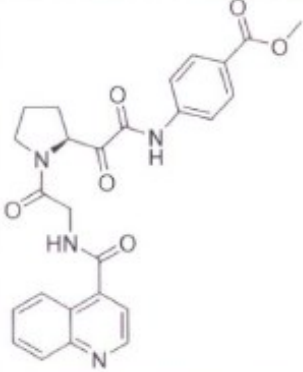
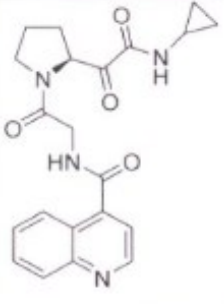
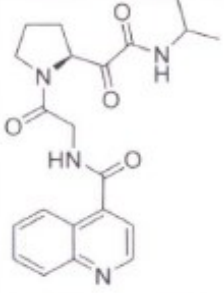
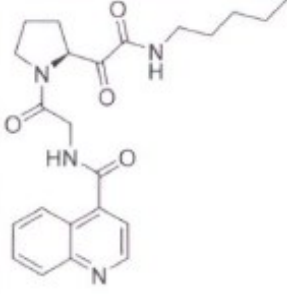
35 Látky byly během syntézy čištěny pomocí FLASH chromatografie na reverzní fázi (silica gel C18 230 až 400 mesh) na stroji Teledyne ISCO CombiFLASH Rf+ s duálním UV detektorem (210 a 254 nm) za použití gradientu 0,1% (obj./obj.) vodný roztok kyseliny trifluoroctové→acetonitril.

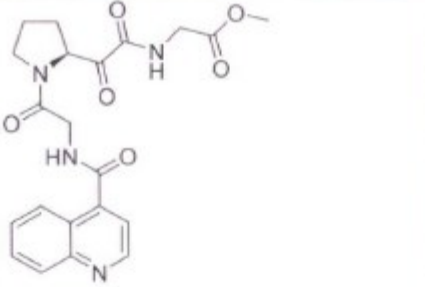
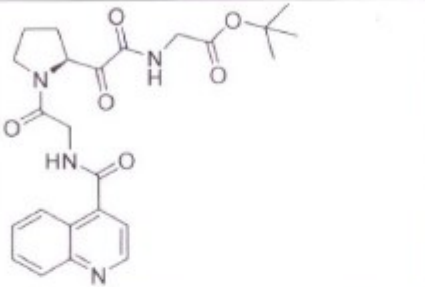
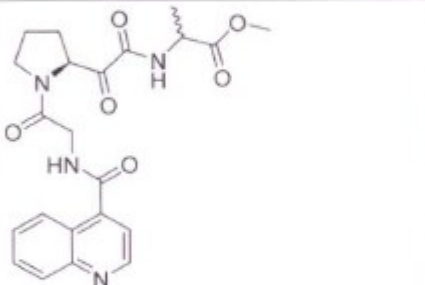
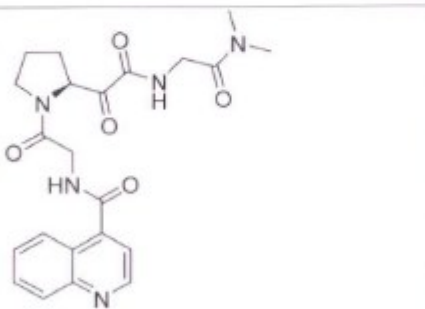
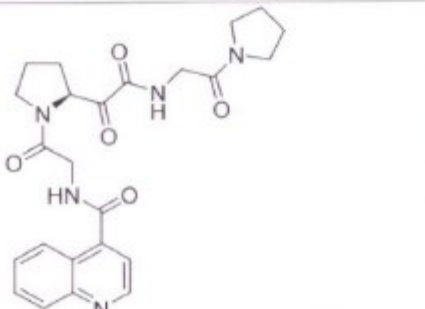
40 Čistota látek a konverze během reakcí byla sledována pomocí UHPLC-MS na stroji Waters Acquity H-class UPLC s detektory PDA (diodové pole, 190 až 800 nm) a QDA (100 až 1250 m/z) za použití kolony Bischoff ProntoSIL HPLC column (100 x 2,0 mm, Prontopearl TPP 120-2,2-C18 SH 2,2 μm) a gradientu voda→acetonitril s přidavkem 0,1% (obj./obj.) kyseliny mravenčí o průtoku 0,5 ml/min.

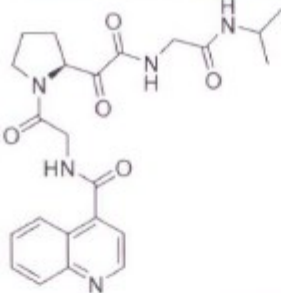
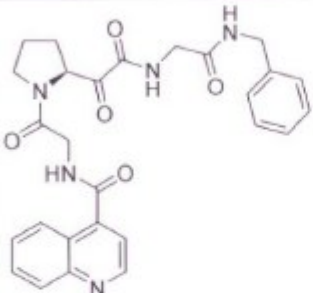
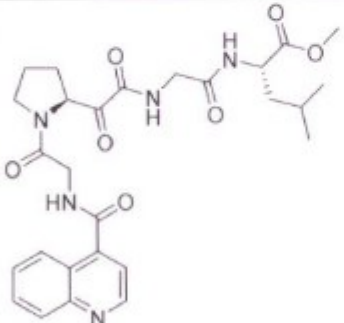
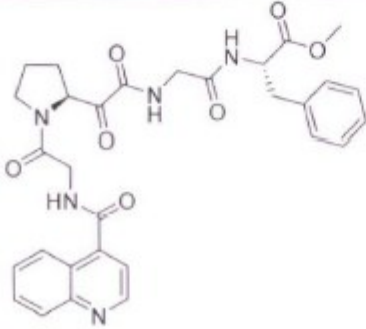
Přehled sloučenin připravených v následujících příkladech

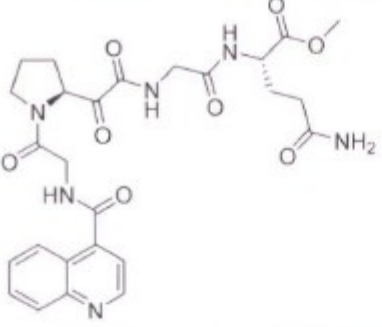
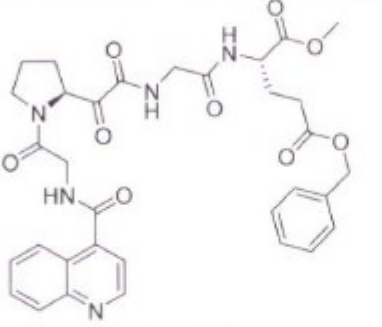
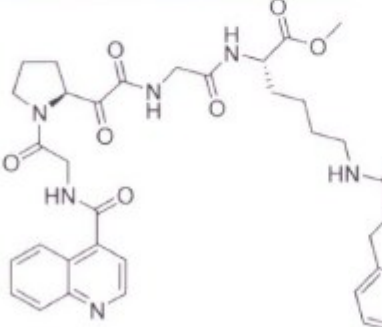
Příklad	Látka	Struktura	Systematický název
1	3a		(S)-N-(2-(2-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

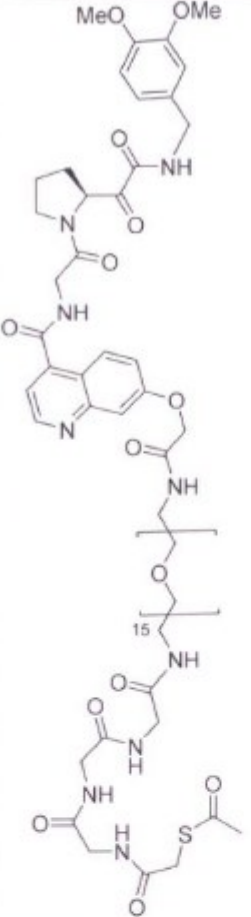
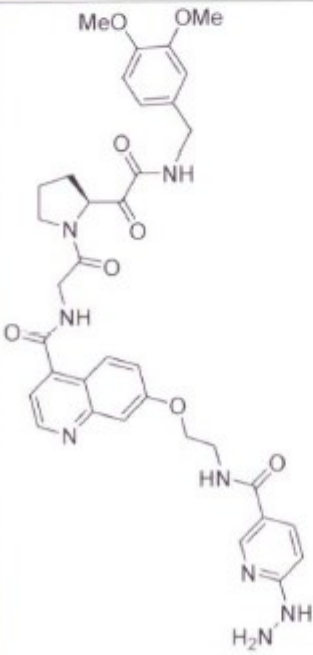
2	3b		(S)-N-(2-(2-(2-((3,4-Dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid
3	3c		(S)-N-(2-(2-(2-(4-Fluorobenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid
4	3d		(S)-N-(2-Oxo-2-(2-(2-oxo-2-(phenethylamino)acetyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)chinolin-4-karboxamid
5	3e		(S)-N-(2-(2-(2-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid
6	3f		(S)-N-(2-(2-(2-(4-Methoxyphenyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

7	3g		Methyl( <i>S</i> )-4-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetamido)benzoát
8	3h		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(2-(2-(Cyklopropylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid
9	3i		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(2-(2-(Isopropylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid
10	3j		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-Oxo-2-(2-(2-oxo-2-(pentylamino)acetyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)chinolin-4-karboxamid

11	3k		Methyl( <i>S</i> )-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycinát
12	3l		<i>tert</i> -Butyl( <i>S</i> )-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycinát
13	3m		Methyl(2-oxo-2-(( <i>S</i> )-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)alaninát
14	5a		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(2-(2-((2-(Dimethylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid
15	5b		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(2-(2-((2-(Ethyl(propyl)amino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

16	5c		<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-(2-(2-((2-(isopropylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid</p>
17	5d		<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-(2-(2-((2-(benzylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid</p>
18	5e		<p>Methyl (2-oxo-2-((<i>S</i>)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-leucinat</p>
19	5f		<p>Methyl (2-oxo-2-((<i>S</i>)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-fenylalaninat</p>

20	5g		Methyl (2-oxo-2-(( <i>S</i> )-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-glutaminát
21	5h		5-Benzyl 1-methyl (2-oxo-2-(( <i>S</i> )-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-glutamát
22	5i		Benzyl <i>N</i> <sup>6</sup> -((benzyloxy)karbonyl)- <i>N</i> <sup>2</sup> -((2-oxo-2-(( <i>S</i> )-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl)-L-lysinát

23	9		<p>(S)-S-(62-((4-((2-(2-(2-((3,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)karbamoyl)chinolin-7-yl)oxy)-2,5,8,11,61-pentaoxo-15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57-pentadekaoxa-3,6,9,12,60-pentaazadohexakontyl)ethanthioát</p>
24	12		<p>(S)-N-(2-(2-(2-((3,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-7-(2-(6-hydrazineyl)nikotinamido)ethoxy)chinolin-4-karboxamid</p>

Obecný postup 1: sekvence Passeriniho reakce, kyselého odchránění a bazické transacylace

- 5 Boc-L-prolinal (1 ekv.), N-Cbz-glycin (1 ekv.) a příslušný isonitril (1 ekv.) byly rozpuštěny v bezvodém DCM a vzniklá směs byla míchána 4 hodiny za teploty místnosti. Při plné konverzi (LC-MS) byla přidána kyselina trifluoroctová a směs byla míchána další hodinu. Směs byla zahuštěna

za sníženého vakua a poté znovu rozpuštěna v DCM. Za stálého míchání a chlazení na 0 °C byl ke směsi přikapán triethylamin. Směs byla dále míchána za teploty místnosti do plné konverze (LC-MS, nejvíce 3 hodiny). Kapalné části směsi byly odpařeny za sníženého tlaku a odparek byl znovu rozpuštěn v DCM. Polární části směsi byly extrahovány do vody (3x) a organická fáze byla sušena solankou a síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla byl získán  $\alpha$ -hydroxyamid 4, který byl bez čistění použit do další reakce. Výtěžky reakcí jsou počítány vzhledem k množství použitého Boc-L-prolinalu. Obecným postupem 1 byla vždy získána směs diastereomerů, jejichž retenční časy jsou uvedeny jako  $R_{t,1}$  a  $R_{t,2}$ .

#### 10 Obecný postup 2: debenzylace

Látka chráněná skupinou Cbz nebo Bn byla rozpuštěna v methanolu a ke směsi byl přidán hydroxid paladnatý na uhlí. Směs byla vybavena vodíkovou atmosférou a míchána 3 hodiny. Katalyzátor byl ze směsi oddělen filtrací a kapalná část byla zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytky rozpouštědla a vody byly ze směsi odstraněny pomocí vysokého vakua. Takto získaná látka byla použita bez dalšího čistění do následující reakce.

#### Obecný postup 3: peptidotvorná kondenzace za použití TSTU

20 Karboxylová kyselina (1 ekv.), TSTU (1 ekv.) a DIPEA byly rozpuštěny v bezvodém DMF. Po hodině míchání za teploty místnosti byl ke směsi přidán roztok aminu (1,1 ekv.) v bezvodém DMF a vzniklá směs byla míchána přes noc. Ze surové směsi byl produkt izolován pomocí FLASH chromatografie na reverzní fázi. Lyofilizací frakcí obsahujících žádaný produkt byla získána jeho trifluoroacetátová sůl. Výtěžky reakcí jsou počítány vzhledem k množství použitého prekurzoru 4.

25 Obecným postupem 3 byla vždy získána směs diastereomeru, jejichž retenční časy jsou reportovány jako  $R_{t,1}$  a  $R_{t,2}$ .

#### Obecný postup 4: oxidace

30 Směs  $\alpha$ -hydroxyamidu (1 ekv.) a IBX (1,5 ekv.) v DMSO byla míchána přes noc. Při plné konverzi (podle LC-MS) byl ze surové směsi izolován produkt pomocí FLASH chromatografie na reverzní fázi. Lyofilizací frakcí obsahujících žádaný produkt byla získána jeho trifluoroacetátová sůl. Výtěžky reakcí jsou počítány vzhledem k množství použitého  $\alpha$ -hydroxyamidu 5. Podle NMR a LC-MS analýz jsou produkty Obecného postupu 4 přítomny jako směs rotamerů. Ve výpisech

35 NMR je vždy uvedena pouze sada signálu patřící dominantnímu rotameru. Retenční časy obou rotamerů jsou uvedeny jako  $R_{t,1}$  a  $R_{t,2}$ .

#### Příprava prekurzoru 7

40 Methylester 2k (500 mg, 926  $\mu$ mol) byl rozpuštěn v 9 ml methanolu a 1 ml 10% (hmotn./hmotn.) vodného KOH. Po 5 hodinách míchání za teploty místnosti byla směs neutralizována přikapáním 10% (hmotn./hmotn.) HCl do pH mezi 7 a 8 a koncentrována za sníženého tlaku. Produkt byl ze směsi izolován přímo pomocí FLASH chromatografie. Lyofilizací frakcí obsahujících žádaný produkt (LC-MS) byla získána trifluoroacetát produktu jako bílá pevná látka (350 mg, 72%; LC-MS

45  $R_{t,1}$  2,64 min,  $R_{t,2}$  2,71 min, m/z 415,30 [M + H]<sup>+</sup>).

#### Příklad 1

(S)-N-(2-(2-(2-(Benzylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

50 Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1a (1163 mg, 79% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,98 min,  $R_{t,2}$  4,03 min, m/z 426,36 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 1a byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2a (825 mg, 71% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,36 min,  $R_{t,2}$  3,45 min, m/z 447,26 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 2a byl Obecným postupem 4 oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid 3a (107 mg, 47%

výtěžek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,31 (bt, 1H,  $J_{NH,CH_2} = 6,4$  Hz, COCONH); 9,04 (m, 1H, NH-2'); 9,04 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,5$  Hz, H-2); 8,35 (bdd, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz,  $J_{5,7} = 1,5$  Hz, H-5); 8,11 (bd, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,87 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,70 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,63 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 7,35 - 7,18 (m, 5H, H-*o,m,p*-Bn); 5,23 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,1$  and 4,7 Hz, H-1''); 4,36 a 4,32 (2xddd, 2x1H,  $J_{gem} = 14,8$  Hz,  $J_{CH_2,NH} = 6,4$  Hz, CH<sub>2</sub>-Bn); 4,28 a 4,17 (2xddd, 2x1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2',NH} = 6,0$  Hz, H-2'); 3,74 - 3,62 (m, 2H, H-4''); 2,25 (m, 1H, H-2''b); 2,03 (m, 1H, H-3''b); 1,97 - 1,80 (m, 2H, H-3''a, 2''a);

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 195,57 (COCONH); 166,92 (CO-1'); 166,56 (CO-3'); 160,60 (COCONH); 149,80 (CH-2); 146,60 (C-8a); 143,79 (C-4); 138,75 (C-*i*-Bn); 130,85 (CH-7); 128,56 (CH-*m*-Bn); 128,32 (CH-8); 127,97 (CH-6); 127,57 (CH-*o*-Bn); 127,20 (CH-*p*-Bn); 126,24 (CH-5); 124,58 (C-4a); 119,41 (CH-3); 60,47 (CH-1''); 46,12 (CH<sub>2</sub>-4''); 42,31 (CH<sub>2</sub>-Bn); 41,56 (CH<sub>2</sub>-2'); 27,94 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,81 (CH<sub>2</sub>-3'');

LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,49 min, R<sub>t,2</sub> 3,60 min, m/z 445,27 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 445,18703; nalezeno 445,18668.

#### Příklad 2

(*S*)-*N*-(2-(2-(2-((3,4-Dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 4d (1176 mg, 88% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,79 min, R<sub>t,2</sub> 3,85 min. m/z 486,16 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 4d byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2b (130 mg, 92% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,00 min, R<sub>t,2</sub> 3,07 min. m/z 507,25 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 2b byl Obecným postupem 4 oxidován na finální α-ketoamid 3b (20 mg, 53% výtěžek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,22 (bt, 1H,  $J_{NH,CH_2} = 6,3$  Hz, COCONH); 9,03 (m, 2H, NH-2', H-2); 8,32 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 8,4$  Hz,  $J_{5,7} = 1,4$  Hz, H-5); 8,09 (bd, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,83 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,4$  Hz, H-7); 7,66 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,2$  Hz, H-6); 7,57 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 6,91 (d, 1H,  $J_{2,6} = 2,0$  Hz, H-2-Ph); 6,86 (d, 1H,  $J_{5,6} = 8,3$  Hz, H-5-Ph); 6,79 (dd, 1H,  $J_{6,5} = 8,2$  Hz,  $J_{6,2} = 2,0$  Hz, H-6-Ph); 5,23 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,2$  a 4,7 Hz, H-1''); 4,33 - 4,21 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-Ph, H-2''b); 4,15 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,7$  Hz,  $J_{2',NH} = 5,9$  Hz, H-2'a); 3,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-3-Ph); 3,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-4-Ph); 3,70 - 3,62 (m, 2H, H-4''); 2,24 (m, 1H, H-2''b); 2,01 (m, 1H, H-3''b); 1,90 (m, 1H, H-3''a); 1,84 (m, 1H, H-2''a);

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 195,66 (COCONH); 167,08 (CO-1'); 166,56 (CO-3'); 160,48 (COCONH); 150,15 (CH-2); 148,75 (C-3-Ph); 148,05 (C-4-Ph); 147,42 (C-8a); 142,98 (C-4); 131,10 (C-1-Ph); 130,40 (CH-7); 128,89 (CH-8); 127,69 (CH-6); 126,14 (CH-5); 124,49 (C-4a); 119,75 (CH-6-Ph); 119,33 (CH-3); 111,84 (CH-5-Ph); 111,69 (CH-2-Ph); 60,40 (CH-1''); 55,70 a 55,58 (CH<sub>3</sub>O); 46,12 (CH<sub>2</sub>-4''); 42,08 (CH<sub>2</sub>-Ph); 41,54 (CH<sub>2</sub>-2'); 27,95 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,81 (CH<sub>2</sub>-3'');

LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,32 min, R<sub>t,2</sub> 3,44 min, m/z 505,22 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 505,20816; nalezeno 505,20740.

#### Příklad 3

(*S*)-*N*-(2-(2-(2-((4-Fluorobenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-

## karboxamid

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1c (113 mg, 51% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  4,08 min,  $R_{t,2}$  4,14 min,  $m/z$  444,06  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 1c byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2c (70 mg, 74% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,52 min,  $R_{t,2}$  3,61 min,  $m/z$  465,01  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 2c byl Obecným postupem 4 oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid 3c (37 mg, 65% výtěžek).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9,32 (bt, 1H,  $J_{\text{NH},\text{CH}_2} = 6,4$  Hz, COCONH); 9,05 (t, 1H,  $J_{\text{NH},2'} = 6,0$  Hz, NH-2'); 9,04 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 4,5$  Hz, H-2); 8,34 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz,  $J_{5,7} = 1,4$  Hz, H-5); 8,11 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,87 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,70 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,62 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 7,31 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7,13 (m, 2H, H-*m*-Ph); 5,22 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,2$  and 4,7 Hz, H-1''); 4,32 (bd, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 6,5$  Hz, CH<sub>2</sub>-Ph); 4,27 and 4,17 (2xddd, 2x1H,  $J_{\text{gem}} = 16,9$  Hz,  $J_{2',\text{NH}} = 6,0$  Hz, H-2'); 3,71 - 3,62 (m, 2H, H-4''); 2,24 (m, 1H, H-2''b); 2,01 (m, 1H, H-3''b); 1,89 (m, 1H, H-3''a); 1,86 (m, 1H, H-2''a);

$^{13}\text{C}$  NMR (125,7 MHz, DMSO- $d_6$ ): 195,56 (COCONH); 166,98 (CO-1'); 166,61 (CO-3'); 161,50 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 242,6$  Hz, C-*p*-Ph); 160,54 (COCONH); 149,87 (CH-2); 146,71 (C-8a); 143,72 (C-4); 134,99 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 3,0$  Hz, C-*i*-Ph); 130,84 (CH-7); 129,69 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 8,2$  Hz, CH-*o*-Ph); 128,33 (CH-8); 127,98 (CH-6); 126,25 (CH-5); 124,60 (C-4a); 119,43 (CH-3); 115,34 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 21,3$  Hz, CH-*m*-Ph); 60,51 (CH-1''); 46,16 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,66 (CH<sub>2</sub>-Ph); 41,59 (CH<sub>2</sub>-2''); 27,97 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,85 (CH<sub>2</sub>-3'');

LC-MS  $R_{t,1}$  3,65 min,  $R_{t,2}$  3,78 min,  $m/z$  462,99  $[M+H]^+$ ;

HR MS pro C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  $[M+H]^+$  vypočteno 463,17761; nalezeno 463,17741.

## 30 Příklad 4

(*S*)-*N*-(2-Oxo-2-(2-(2-oxo-2-(fenethylamino)acetyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)chinolin-4-karboxamid

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1d (380 mg, 85% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  4,08 min,  $R_{t,2}$  4,14 min,  $m/z$  440,32  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 1d byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2d (286 mg, 68% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,49 min,  $R_{t,2}$  3,59 min,  $m/z$  461,30  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 2d byl Obecným postupem 4 oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid 3d (74 mg, 67% výtěžek).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9,02 (t, 1H,  $J_{\text{NH},2'} = 6,0$  Hz, NH-2'); 9,01 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 4,4$  Hz, H-2); 8,83 (t, 1H,  $J_{\text{NH},\text{CH}_2} = 6,0$  Hz, COCONH); 8,34 (dm, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz, H-5); 8,09 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,84 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,68 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,58 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,4$  Hz, H-3); 7,28 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7,23 - 7,16 (m, 3H, H-*o,p*-Ph); 5,20 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,1$  a 4,6 Hz, H-1''); 4,26 a 4,16 (2xddd, 2x1H,  $J_{\text{gem}} = 16,8$  Hz,  $J_{2',\text{NH}} = 6,0$  Hz, H-2'); 3,70 - 3,62 (m, 2H, H-4''); 3,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph); 2,78 (t, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7,7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph); 2,21 (m, 1H, H-2''b); 2,00 (m, 1H, H-3''b); 1,87 (m, 1H, H-3''a); 1,77 (m, 1H, H-2''a);

$^{13}\text{C}$  NMR (125,7 MHz, DMSO- $d_6$ ): 195,54 (COCONH); 167,10 (CO-1'); 166,58 (CO-3'); 160,39 (COCONH); 150,12 (CH-2); 147,29 (C-8a); 143,21 (C-4); 139,27 (C-*i*-Ph); 130,53 (CH-7); 128,88 (CH-*o*-Ph); 128,78 (CH-8); 128,61 (CH-*m*-Ph); 127,76 (CH-6); 126,44 (CH-*p*-Ph); 126,19 (CH-5); 124,53 (C-4a); 119,35 (CH-3); 60,51 (CH-1''); 46,11 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,58 (CH<sub>2</sub>-2''); 40,44 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph); 34,83 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph); 27,83 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,72 (CH<sub>2</sub>-3'');

LC-MS  $R_{t,1}$  3,63 min,  $R_{t,2}$  3,73 min,  $m/z$  459,25  $[M+H]^+$ ;

HR MS pro  $C_{26}H_{25}N_4O_4$   $[M+H]^+$  vypočteno 459,20268; nalezeno 459,20258.

5

#### Příklad 5

(*S*)-*N*-(2-(2-(2-((3,4-Dimethoxyfenethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

10

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1e (LC-MS  $R_{t,1}$  3,85 min,  $R_{t,2}$  3,91 min,  $m/z$  500,28  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 1e byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2e (260 mg, 59% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,28 min,  $R_{t,2}$  3,38 min,  $m/z$  521,27  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 2e byl

15

Obecným postupem 4 oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid 3e (88 mg, 88% výtěžek).

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9,04 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,5$  Hz, H-2); 9,04 (m, 1H, NH-2'); 8,78 (bt, 1H,  $J_{NH,CH_2} = 6,0$  Hz, COCONH); 8,36 (bdd, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz,  $J_{5,7} = 1,5$  Hz, H-5); 8,11 (bd, 1H,  $J_{8,7} = 8,4$  Hz, H-8); 7,87 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,71 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,62 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 6,84 (d, 1H,  $J_{5,6} = 8,2$  Hz, H-5-Ph); 6,78 (d, 1H,  $J_{2,6} = 2,0$  Hz, H-2-Ph); 6,70 (dd, 1H,  $J_{6,5} = 8,2$  Hz,  $J_{6,2} = 2,0$  Hz, H-6-Ph); 5,21 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,3$  a 4,7 Hz, H-1''); 4,25 a 4,17 (2xddd, 2x1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2',NH} = 6,1$  Hz, H-2'); 3,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-3-Ph); 3,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-4-Ph); 3,70 - 3,60 (m, 2H, H-4''); 3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph); 2,72 (t, 2H,  $J_{CH_2CH_2} = 7,4$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph); 2,21 (m, 1H, H-2''b); 2,00 (m, 1H, H-3''b); 1,85 (m, 1H, H-3''a); 1,77 (m, 1H, H-2''a);

20

25

$^{13}C$  NMR (125,7 MHz, DMSO- $d_6$ ): 195,57 (COCONH); 166,92 (CO-1'); 166,54 (CO-3'); 160,37 (COCONH); 149,80 (CH-2); 148,78 (C-3-Ph); 147,45 (C-4-Ph); 146,60 (C-8a); 143,82 (C-4); 131,67 (C-1-Ph); 130,86 (CH-7); 128,22 (CH-8); 127,97 (CH-6); 126,26 (CH-5); 124,59 (C-4a); 120,65 (CH-6-Ph); 119,40 (CH-3); 112,60 (CH-2-Ph); 112,03 (CH-5-Ph); 60,52 (CH-1''); 55,68 (CH<sub>3</sub>O-4-Ph); 55,54 (CH<sub>3</sub>O-3-Ph); 46,10 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,58 (CH<sub>2</sub>-2'); 40,57 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph); 34,33 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph); 27,82 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,70 (CH<sub>2</sub>-3'');

30

LC-MS  $R_{t,1}$  3,41 min,  $R_{t,2}$  3,52 min,  $m/z$  519,23  $[M+H]^+$ ;

35

HR MS pro  $C_{28}H_{31}N_4O_6$   $[M+H]^+$  vypočteno 519,22381; nalezeno 519,22360.

#### Příklad 6

(*S*)-*N*-(2-(2-(2-((4-Methoxyfenyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

40

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1f (325 mg, 79% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,97 min,  $R_{t,2}$  4,04 min,  $m/z$  464,26  $[M+Na]^+$ ). Prekurzor 1f byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2f (171 mg, 40% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,32 min,  $R_{t,2}$  3,45 min,  $m/z$  463,25  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 2f byl Obecným postupem 4 oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid 3f (77 mg, 63% výtěžek).

45

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10,56 (s, 1H, NH-Ph); 9,04 (bt, 1H,  $J_{7NH,2'} = 6,0$  Hz, NH-2'); 9,01 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,4$  Hz, H-2); 8,33 (bdd, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz,  $J_{5,7} = 1,5$  Hz, H-5); 8,09 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,83 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,74 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7,68 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,58 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,4$  Hz, H-3); 6,93 (m, 2H, H-*m*-Ph); 5,30 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,0$  a 4,6 Hz, H-1''); 4,27 a 4,20 (2xddd, 2x1H,  $J_{gem} = 16,9$

50

Hz,  $J_{2',NH} = 6,0$  Hz, H-2'); 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-3-Ph); 3,76 - 3,65 (m, 2H, H-4''); 2,29 (m, 1H, H-2''b); 2,04 (m, 1H, H-3''b); 2,00 - 1,89 (m, 2H, H-3''a, H-2''a);

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 195,68 (COCONH); 167,07 (CO-1'); 166,68 (CO-3'); 158,54 (COCONH); 156,35 (C-*p*-Ph); 150,06(CH-2); 147,16 (C-8a); 143,28 (C-4); 130,75 (C-*i*-Ph); 130,57 (CH-7); 128,68 (CH-8); 127,79 (CH-6); 126,18 (CH-5); 124,52 (C-4a); 122,19 (CH-*o*-Ph); 119,36 (CH-3); 114,11 (CH-*m*-Ph); 60,38 (CH-1''); 55,42 (CH<sub>3</sub>O-Ph); 46,19 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,56 (CH<sub>2</sub>-2'); 28,12 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,94 (CH<sub>2</sub>-3'');

LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,48 min, R<sub>t,2</sub> 3,62 min, m/z 461,24 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 461,18195; nalezeno 461,18205.

#### Příklad 7

15

Methyl (*S*)-4-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetamido)benzoát

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1g (LC-MS R<sub>t,1</sub> 4,03 min, R<sub>t,2</sub> 4,1 min, m/z 492,20 [M+Na]<sup>+</sup>). Prekurzor 1g byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2g (137 mg, 32% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,42 min, R<sub>t,2</sub> 3,57 min, m/z 491,21 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 2g byl Obecným postupem 4 oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid 3g (76 mg, 72% výtěžek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,98 (s, 1H, COCONH); 9,04 (t, 1H,  $J_{NH,CH_2} = 6,0$  Hz, NH-2'); 9,00 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,4$  Hz, H-2); 8,30 (dm, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz, H-5); 8,08 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 8,00 - 7,93 (m, 4H, H-*o,m*-Ph); 7,82 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,4$  Hz, H-7); 7,65 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,57 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,4$  Hz, H-3); 5,26 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 8,9$  a  $4,7$  Hz, H-1''); 4,27 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,9$  Hz,  $J_{2'b,NH} = 5,9$  Hz, H-2'b); 4,20 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,7$  Hz,  $J_{2'a,NH} = 6,1$  Hz, H-2'a); 3,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OOO); 3,78 - 3,67 (m, 2H, H-4''); 2,29 (m, 1H, H-2''b); 2,09 - 1,94 (m, 3H, H-3'', H-2''a);

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 195,08 (COCONH); 167,09 (CO-1'); 166,81 (CO-3'); 165,98 (CH<sub>3</sub>COO); 159,46 (COCONH); 150,08 (CH-2); 147,23 (C-8a); 143,14 (C-4); 142,16 (C-*i*-Ph); 130,51 (CH-7); 130,41 (CH-*m*-Ph); 128,74 (CH-8); 127,74 (CH-6); 126,15 (CH-5); 125,49 (C-*p*-Ph); 124,50 (C-4a); 120,32 (CH-*o*-Ph); 119,35 (CH-3); 60,36 (CH-1''); 52,28 (CH<sub>3</sub>COO); 46,21 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,53 (CH<sub>2</sub>-2'); 28,16 (CH<sub>2</sub>-2''); 25,07 (CH<sub>2</sub>-3'');

LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,60 min, R<sub>t,2</sub> 3,70 min, m/z 489,18 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 489,17686; nalezeno 489,17664.

#### Příklad 8

(*S*)-*N*-(2-(2-(2-(Cyklopropylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1h (1608 mg, 75% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,51 min, R<sub>t,2</sub> 3,58 min, m/z 376,34 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 1h byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2h (176 mg, 78% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 2,85 min, R<sub>t,2</sub> 2,94 min, m/z 397,36 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 2h byl Obecným postupem 4 oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid 3h (67 mg, 77% výtěžek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,91 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,3$  Hz, H-2); 8,36 (bd, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz, H-5);

8,12 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,74 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,4$  Hz, H-7); 7,60 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,48 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,3$  Hz, H-3); 7,14 (bt, 1H,  $J_{NH,2} = 4,3$  Hz, NH-2'); 7,00 (bd, 1H,  $J_{NH,CH} = 3,9$  Hz, NH-cp); 5,33 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,0$  a 5,5 Hz, H-1''); 4,39 (dd, 1H,  $J_{gem} = 17,7$  Hz,  $J_{2b,NH} = 4,6$  Hz, H-2'b); 4,29 (dd, 1H,  $J_{gem} = 17,7$  Hz,  $J_{2a,NH} = 4,0$  Hz, H-2'a); 3,72 - 3,57 (m, 2H, H-4''); 2,76 (m, 1H, H-cp); 2,39 (m, 1H, H-2''b); 2,16 - 1,94 (m, 3H, H-2''a, H-3''); 0,86 - 0,76 a 0,64 - 0,51 (2xm, 2x2H, CH<sub>2</sub>-cp);

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 194,42 (CO-1''); 167,15 (CO-1'); 166,11 (CO-3'); 160,47 (CONH-cp); 149,73 (CH-2); 148,58 (C-8a); 141,07 (C-4); 129,99 (CH-7); 129,77 (CH-8); 127,73 (CH-6); 125,26 (CH-5); 124,36 (C-4a); 118,78 (CH-3); 60,85 (CH-1''); 46,35 (CH<sub>2</sub>-4''); 42,30 (CH<sub>2</sub>-2'); 28,33 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,93 (CH<sub>2</sub>-3''); 22,38 (CH-cp); 6,37 and 6,34 (CH<sub>2</sub>-cp);

LC-MS R<sub>t,1</sub> 2,91 min, R<sub>t,2</sub> 3,04 min, m/z 395,34 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> vypočteno 395,17138; nalezeno 395,17106.

#### Příklad 9

(S)-N-(2-(2-(2-(Isopropylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1i (225 mg, 60% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,66 min, R<sub>t,2</sub> 3,73 min, m/z 378,38 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 1i byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2i (80 mg, 48% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,00 min, R<sub>t,2</sub> 3,10 min, m/z 399,36 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 2i byl Obecným postupem 4 oxidován na finální α-ketoamid 3i (27 mg, 39% výtěžek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,06 (m, 1H, NH-2'); 9,05 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,5$  Hz, H-2); 8,58 (bd, 1H,  $J_{NH,CH} = 8,2$  Hz, COCONH); 8,35 (dm, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz, H-5); 8,12 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,89 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{7,6} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,73 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,64 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 5,21 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,2$  a 4,3 Hz, H-1''); 4,25 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,9$  Hz,  $J_{2b,NH} = 5,9$  Hz, H-2'b); 4,17 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,9$  Hz,  $J_{2a,NH} = 6,0$  Hz, H-2'a); 3,98 - 3,87 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 3,72 - 3,61 (m, 2H, H-4''); 2,23 (m, 1H, H-2''b); 2,00 (m, 1H, H-3''b); 1,91 - 1,77 (m, 2H, H-2''a, H-3''a); 1,11 a 1,10 (2xd, 2x3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH);

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 195,80 (COCONH); 166,94 (CO-1'); 166,54 (CO-3'); 159,66 (COCONH); 149,82 (CH-2); 146,58 (C-8a); 143,89 (C-4); 130,92 (CH-7); 128,21 (CH-8); 128,00 (CH-6); 126,28 (CH-5); 124,61 (C-4a); 119,42 (CH-3); 60,56 (CH-1''); 46,13 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,60 (CH<sub>2</sub>-2'); 41,02 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 27,95 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,74 (CH<sub>2</sub>-3''); 22,07 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH);

LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,11 min, R<sub>t,2</sub> 3,22 min, m/z 397,35 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 397,18703; nalezeno 397,18665.

#### Příklad 10

(S)-N-(2-Oxo-2-(2-(2-oxo-2-(pentylamino)acetyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)chinolin-4-karboxamid

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1j (370 mg, 90% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 4,11 min, R<sub>t,2</sub> 4,17 min, m/z 406,39 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 1j byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2j (291 mg, 64% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,50 min, R<sub>t,2</sub> 3,61 min, m/z 427,39 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 2j byl Obecným postupem 4 oxidován na finální α-ketoamid 3j (98 mg, 70% výtěžek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,03 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,5$  Hz, H-2); 9,03 (m, 1H, NH-2'); 8,74 (bt, 1H,  $J_{NH,CH_2} = 6,0$  Hz, COCONH); 8,35 (bdd, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz,  $J_{5,7} = 1,5$  Hz, H-5); 8,11 (bd, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,86 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,71 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,61 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 5,23 (bdd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,3$  a  $4,5$  Hz, H-1''); 4,26 a 4,22 (2xddd, 2x1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2',NH} = 6,0$  Hz, H-2'); 3,70 - 3,62 (m, 2H, H-4''); 3,19 - 3,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>); 2,24 (m, 1H, H-2''b); 2,00 (m, 1H, H-3''b); 1,92 - 1,74 (m, 2H, H-3''a, 2''a); 1,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,32 - 1,17 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,84 (t, 3H,  $J_{CH_3,CH_2} = 7,1$  Hz, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>);

10

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 195,66 (COCONH); 166,96 (CO-1'); 166,52 (CO-3'); 160,42 (COCONH); 149,89 (CH-2); 146,81 (C-8a); 143,61 (C-4); 130,74 (CH-7); 128,39 (CH-8); 127,88 (CH-6); 126,23 (CH-5); 124,57 (C-4a); 119,38 (CH-3); 60,46 (CH-1''); 46,11 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,57 (CH<sub>2</sub>-2); 38,79 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>); 28,75 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28,58 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 27,91 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,73 (CH<sub>2</sub>-3''); 22,00 ((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 14,12 ((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>);

15

LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,63 min, R<sub>t,2</sub> 3,76 min, m/z 425,34 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 425,21833; nalezeno 425,21812.

20

#### Příklad 11

Methyl (S)-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycinát

25

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1k (800 mg, 95% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,46 min, R<sub>t,2</sub> 3,51 min, m/z 408,32 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 1k byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2k (500 mg, 75% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 2,84 min, R<sub>t,2</sub> 2,91 min, m/z 429,30 [M+H]<sup>+</sup>). Prekurzor 2k byl Obecným postupem 4 oxidován na finální α-ketoamid 3k (15 mg, 46% výtěžek).

30

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,10 (bt, 1H,  $J_{NH,CH_2} = 6,1$  Hz, COCONH); 9,03 (t, 1H,  $J_{NH,2'} = 6,1$  Hz, NH-2'); 9,02 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,4$  Hz, H-2); 8,34 (dm, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz, H-5); 8,10 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,85 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,4$  Hz, H-7); 7,71 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,60 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,4$  Hz, H-3); 5,22 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,2$  a  $4,5$  Hz, H-1''); 4,28 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,9$  Hz,  $J_{2',NH} = 6,1$  Hz, H-2'b); 4,17 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,9$  Hz,  $J_{2',NH} = 6,0$  Hz, H-2'a); 3,99 - 3,87 (m, 2H, CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>); 3,72 - 3,60 (m, 2H, H-4''); 3,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>); 2,25 (m, 1H, H-2''b); 2,02 (m, 1H, H-3''b); 1,88 (m, 1H, H-3''a); 1,84 (m, 1H, H-2''a);

40

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 194,92 (COCONH), 169,62 (CH<sub>3</sub>COO); 167,05 (CO-1'); 166,63 (CO-3'); 160,80 (COCONH); 150,02 (CH-2); 147,12 (C-8a); 143,31 (C-4); 130,58 (CH-7); 128,63 (CH-8); 127,82 (CH-6); 126,19 (CH-5); 124,53 (C-4a); 119,37 (CH-3); 60,52 (CH-1''); 52,18 (CH<sub>3</sub>COO); 46,10 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,57 (CH<sub>2</sub>-2'); 40,78 (CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>); 27,79 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,72 (CH<sub>2</sub>-3'');

45

LC-MS R<sub>t,1</sub> 2,90 min, R<sub>t,2</sub> 3,00 min, m/z 427,29 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 427,16121; nalezeno 427,16096.

50

#### Příklad 12

terc-Butyl (S)-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycinát

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1l (212 mg, 46% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,51 min,  $R_{t,2}$  3,57 min,  $m/z$  472,28  $[M+Na]^+$ ). Prekurzor 1l byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2l (140 mg, 62% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,40 min,  $R_{t,2}$  3,48 min,  $m/z$  471,30  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 2l byl Obecným postupem 4 oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid 3l (55 mg, 50% výtěžek).

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9,07 (m, 1H, NH-2'); 9,06 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,5$  Hz, H-2); 9,00 (bt, 1H,  $J_{NH,CH_2} = 6,2$  Hz, COCONH); 8,37 (bdd, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz,  $J_{5,7} = 1,5$  Hz, H-5); 8,12 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,88 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,74 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,65 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 5,23 (dd, 1H,  $J_{1',2''} = 9,2$  a 4,3 Hz, H-1''); 4,29 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2b,NH} = 6,1$  Hz, H-2'b); 4,17 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2a,NH} = 5,9$  Hz, H-2'a); 3,86 - 3,74 (m, 2H,  $CH_2COO$ ); 3,72 - 3,62 (m, 2H, H-4''); 2,26 (m, 1H, H-2''b); 2,02 (m, 1H, H-3''b); 1,92 - 1,78 (m, 2H, H-3'a,2''a); 1,41 (s, 9H,  $(CH_3)_3C$ );

$^{13}C$  NMR (125,7 MHz, DMSO- $d_6$ ): 195,02 (COCONH), 168,18 ( $CH_2COO$ ); 166,90 (CO-1'); 166,59 (CO-3'); 160,76 (COCONH); 149,67 (CH-2); 146,27 (C-8a); 144,14 (C-4); 131,05 (CH-7); 128,13 (CH-6); 127,95 (CH-8); 126,32 (CH-5); 124,65 (C-4a); 119,46 (CH-3); 81,31 ( $(CH_3)_3C$ ); 60,52 (CH-1''); 46,12 ( $CH_2-4''$ ); 41,61 ( $CH_2-2''$ ); 41,52 ( $CH_2COO$ ); 27,92 ( $(CH_3)_3C$ ); 27,83 ( $CH_2-2''$ ); 24,71 ( $CH_2-3''$ );

LC-MS  $R_{t,1}$  3,53 min,  $R_{t,2}$  3,62 min,  $m/z$  469,29  $[M+H]^+$ ;

HR MS pro  $C_{24}H_{29}N_4O_6$   $[M+H]^+$  vypočteno 469,20816; nalezeno 469,20798.

### Příklad 13

#### Methyl (2-oxo-2-((S)-1-((chinolin-4-karboxyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)alaninát

Obecným postupem 1 byl získán prekurzor 1m ((2-((S)-1-((benzyloxy)karboxyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)-2-hydroxyacetyl)alanin; 237 mg, 82% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,24 min,  $R_{t,2}$  3,34 min,  $m/z$  408,27  $[M+H]^+$ ), který byl esterifikací odpovídající Obecnému postupu 3 za použití nadbytku methanolu namísto aminu převeden na methylester (prekurzor 1m; 100 mg, 44% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,60 min,  $R_{t,2}$  3,66 min,  $m/z$  422,36  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 1m byl následně debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován s chinolin-4-karboxylovou kyselinou Obecným postupem 3 za vzniku prekurzoru 2m (76 mg, 58% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  2,95 min,  $R_{t,2}$  3,03 min,  $R_{t,2}$  3,05 min,  $m/z$  443,28  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 2m byl Obecným postupem 4 oxidován na finální  $\alpha$ -ketoamid 3m (49 mg, 87% výtěžek).

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9,13 a 9,12 (2xbd, 2x1H,  $J_{NH,CH} = 7,5$  Hz, COCONH); 9,06 (m, 2H, NH-2'); 9,06 (2xd, 2x1H,  $J_{2,3} = 4,5$  Hz, H-2); 8,38 a 8,36 (2x dm, 2x1H,  $J_{5,6} = 8,6$  Hz, H-5); 8,12 (2x dm, 2x1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,89 a 7,88 (2x ddd, 2x1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,75 a 7,73 (2x ddd, 2x1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,65 a 7,64 (2xbd, 2x1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 5,24 (dd, 1H,  $J_{1',2''} = 9,2$  a 4,5 Hz, H-1''); 5,20 (dd, 1H,  $J_{1',2''} = 9,3$  a 4,2 Hz, H-1''); 4,40 a 4,39 (2xpent, 2x1H,  $J_{CH,NH} = J_{CH,NH_3} = 7,4$  Hz,  $CH_3CH$ ); 4,28 a 4,27 (2x dd, 2x1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2b,NH} = 6,0$  Hz, H-2'b); 4,19 (2x dd, 2x1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2a,NH} = 5,9$  Hz, H-2'a); 3,75 - 3,60 (2xm, 2x2H, H-4''); 3,64 (2xs, 2x3H,  $CH_3COO$ ); 2,30 - 2,20 (m, 2x1H, H-2''b); 2,06 - 1,96 (m, 2x1H, H-3''b); 1,93 - 1,77 (m, 4x1H, H-3''a, H-2''a); 1,36 a 1,34 (2xd, 2x3H,  $J_{CH_3,CH} = 7,3$  Hz,  $CH_3C$ );

$^{13}C$  NMR (125,7 MHz, DMSO- $d_6$ ): 195,25 a 195,17 (COCONH); 172,49 ( $CH_3COO$ ); 167,10 (CO-1'); 166,86 a 166,79 (CO-3'); 160,85 a 160,48 (COCONH); 149,90 a 149,88 (CH-2); 146,54 a 146,50 (C-8a); 144,39 a 144,29 (C-4); 131,27 a 131,24 (CH-7); 128,32 a 128,29 (CH-6); 128,22 a

128,16 (CH-8); 126,55 a 126,50 (CH-5); 124,86 a 124,85 (C-4a); 119,66 (CH-3); 61,10 a 60,62 (CH-1''); 52,59 a 52,56 (CH<sub>3</sub>COO); 48,10 a 48,04 (CH<sub>3</sub>CH); 46,32 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,84 a 41,80 (CH<sub>2</sub>-2'); 28,03 a 27,96 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,94 a 24,88 (CH<sub>2</sub>-3''); 16,95 a 16,84 (CH<sub>3</sub>CH);

5 LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,07 min, R<sub>t,2</sub> 3,15 min. m/z 441,25[M+H]<sup>+</sup>;

#### Příklad 14

10 (S)-N-(2-(2-(2-((2-(Dimethylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

Po sobě jdoucími Obecnými postupy 3 a 4 byl z prekurzoru 7 a ethanolického roztoku dimethylaminu (5,6 mol.l<sup>-1</sup>) připraven  $\alpha$ -ketoamid 5a (29 mg, 69% výtěžek).

15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,04 (m, 1H, NH-2'); 9,02 (d, 1H, J<sub>2,3</sub> = 4,5 Hz, H-2); 8,50 (bt, 1H, J<sub>NH,CH2</sub> = 5,5 Hz, COCONH); 8,34 (dm, 1H, J<sub>5,6</sub> = 8,5 Hz, H-5); 8,10 (dm, 1H, J<sub>8,7</sub> = 8,5 Hz, H-8); 7,85 (ddd, 1H, J<sub>7,8</sub> = 8,5 Hz, J<sub>8,7</sub> = 6,9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,5 Hz, H-7); 7,71 (ddd, 1H, J<sub>6,5</sub> = 8,5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 6,9 Hz, J<sub>6,8</sub> = 1,3 Hz, H-6); 7,61 (d, 1H, J<sub>3,2</sub> = 4,5 Hz, H-3); 5,24 (dd, 1H, J<sub>1'',2''</sub> = 9,2 a 4,2 Hz, H-1''); 4,29 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2b,NH</sub> = 6,2 Hz, H-2'b); 4,16 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2a,NH</sub> = 5,8 Hz, H-2'a); 4,03 - 3,98 (2xddd, 2x1H, J<sub>gem</sub> = 17,0 Hz, J<sub>CH2,NH</sub> = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>CON); 3,72 - 3,61 (m, 2H, H-4''); 2,96 a 2,83 (2xs, 2x3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 2,25 (m, 1H, H-2''b); 2,02 (m, 1H, H-3''b); 1,93 - 1,81 (m, 2H, H-3' a, 2''a);

25 <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 195,18 (COCONH), 167,25 (CH<sub>2</sub>CON); 167,05 (CO-1'); 166,64 (CO-3'); 160,26 (COCONH); 149,98 (CH-2); 146,99 (C-8a); 143,45 (C-4); 130,68 (CH-7); 128,53 (CH-8); 127,90 (CH-6); 126,22 (CH-5); 124,56 (C-4a); 119,41 (CH-3); 60,46 (CH-1''); 46,13 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,59 (CH<sub>2</sub>-2'); 40,68 (CH<sub>2</sub>CON); 35,86 a 35,34 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 27,77 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,72 (CH<sub>2</sub>-3'');

30 LC-MS R<sub>t,1</sub> 2,79 min, R<sub>t,2</sub> 2,88 min m/z 440,26 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 440,19285; nalezeno 440,19275.

#### Příklad 15

35 (S)-N-(2-(2-(2-((2-(Ethyl(propyl)amino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

40 Po sobě jdoucími Obecnými postupy 3 a 4 byl z prekurzoru 7 a pyrrolidinu připraven  $\alpha$ -ketoamid 5b (18 mg, 50% výtěžek).

45 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,02 (m, 1H, NH-2'); 9,00 (d, 1H, J<sub>2,3</sub> = 4,4 Hz, H-2); 8,56 (bt, 1H, J<sub>NH,CH2</sub> = 5,7 Hz, COCONH); 8,33 (bdd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 8,5 Hz, J<sub>5,7</sub> = 1,5 Hz, H-5); 8,09 (dm, 1H, J<sub>8,7</sub> = 8,5 Hz, H-8); 7,84 (ddd, 1H, J<sub>7,8</sub> = 8,5 Hz, J<sub>8,7</sub> = 6,9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,5 Hz, H-7); 7,70 (ddd, 1H, J<sub>6,5</sub> = 8,5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 6,9 Hz, J<sub>6,8</sub> = 1,3 Hz, H-6); 7,58 (d, 1H, J<sub>3,2</sub> = 4,4 Hz, H-3); 5,23 (dd, 1H, J<sub>1'',2''</sub> = 9,2 a 4,3 Hz, H-1''); 4,28 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2b,NH</sub> = 6,1 Hz, H-2'b); 4,15 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2a,NH</sub> = 5,8 Hz, H-2'a); 3,98 - 3,87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CONH); 3,72 - 3,62 (m, 2H, H-4''); 3,41 a 3,29 (2xt, 2x2H, J<sub>CH2,CH2</sub> = 6,9 Hz; CH<sub>2</sub>-2,5-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N); 2,24 (m, 1H, H-2''b); 2,01 (m, 1H, H-3''b); 1,92 - 1,71 (m, 6H, H-3''a, 2''a, H-3,4-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N);

50 <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 195,21 (COCONH), 167,14 (CO-1'); 166,66 (CO-3'); 165,62 (CH<sub>2</sub>CONH); 160,35 (COCONH); 150,17 (CH-2); 147,39(C-8a); 143,06 (C-4); 130,47 (CH-7); 128,86 (CH-8); 127,77 (CH-6); 126,17 (CH-5); 124,51 (C-4a); 119,38 (CH-3); 60,52 (CH-1'');

46,14 (CH<sub>2</sub>-4''); 45,89 a 45,15 (CH<sub>2</sub>-2,5-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N); 41,59 (CH<sub>2</sub>-2'); 41,41 (CH<sub>2</sub>CON); 27,78 (CH<sub>2</sub>-2''); 25,81 (CH<sub>2</sub>-3-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N nebo CH<sub>2</sub>-4-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N); 24,73 (CH<sub>2</sub>-3''); 23,94 81 (CH<sub>2</sub>-3-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N nebo CH<sub>2</sub>-4-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N);

5 LC-MS R<sub>t,1</sub> 2,98 min, R<sub>t,2</sub> 3,03 min, m/z 466,26 [M+H]<sup>+</sup>;

Příklad 16

10 (S)-N-(2-(2-(2-((2-(Isopropylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

Po sobě jdoucími Obecnými postupy 3 a 4 byl z prekursoru 7 a isopropylaminu připraven α-ketoamid 5c (21 mg, 66% výtěžek).

15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,02 (t, 1H, J<sub>NH,2'</sub> = 6,0 Hz, NH-2'); 9,00 (d, 1H, J<sub>2,3</sub> = 4,4 Hz, H-2); 8,67 (t, 1H, J<sub>NH,CH2</sub> = 6,0 Hz, COCONH); 8,33 (ddd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 8,5 Hz, J<sub>5,7</sub> = 1,5 Hz, J<sub>5,8</sub> = 0,6 Hz, H-5); 8,09 (dm, 1H, J<sub>8,7</sub> = 8,5 Hz, H-8); 7,84 (ddd, 1H, J<sub>7,8</sub> = 8,5 Hz, J<sub>8,7</sub> = 6,9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,5 Hz, H-7); 7,83 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH); 7,69 (ddd, 1H, J<sub>6,5</sub> = 8,5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 6,9 Hz, J<sub>6,8</sub> = 1,3 Hz, H-6); 7,58 (d, 1H, J<sub>3,2</sub> = 4,4 Hz, H-3); 5,23 (dd, 1H, J<sub>1'',2''</sub> = 9,2 a 4,2 Hz, H-1''); 4,28 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2b,NH</sub> = 6,1 Hz, H-2'b); 4,17 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2a,NH</sub> = 5,9 Hz, H-2'a); 3,81 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH); 3,76 - 3,62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CONH, H-4''); 2,23 (m, 1H, H-2''b); 2,01 (m, 1H, H-3''b); 1,90 - 1,83 (m, 2H, H-3''a,2''a); 1,04 a 1,03 (2xd, 2x3H, J<sub>CH3,CH</sub> = 6,6 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH);

20 <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 195,05 (COCONH), 167,13 (CO-1'); 166,72 a 166,62 (CO-3', CH<sub>2</sub>CONH); 160,47 (COCONH); 150,16 (CH-2); 147,44 (C-8a); 143,01 (C-4); 130,42 (CH-7); 128,89 (CH-8); 127,73 (CH-6); 126,17 (CH-5); 124,50 (C-4a); 119,35 (CH-3); 60,40 (CH-1''); 46,12 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,94 (CH<sub>2</sub>CONH); 41,57 (CH<sub>2</sub>-2'); 40,81 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 27,75 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,72 (CH<sub>2</sub>-3''); 22,58 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH);

30 LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,05 min, R<sub>t,2</sub> 3,11 min, m/z 454,24 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 454,20850; nalezeno 454,20844.

Příklad 17

35

(S)-N-(2-(2-(2-((2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid

40 Po sobě jdoucími Obecnými postupy 3 a 4 byl z prekursoru 7 a benzylaminu připraven α-ketoamid 5d (10 mg, 19% výtěžek).

45 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,01 (m, 1H, NH-2'); 8,99 (d, 1H, J<sub>2,3</sub> = 4,4 Hz, H-2); 8,85 (bt, 1H, J<sub>NH,CH2</sub> = 6,0 Hz, COCONH); 8,48 (bt, 1H, J<sub>NH,CH2</sub> = 6,0 Hz, NH-CH<sub>2</sub>Bn); 8,33 (bdd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 8,5 Hz, J<sub>5,7</sub> = 1,5 Hz, H-5); 8,09 (dm, 1H, J<sub>8,7</sub> = 8,5 Hz, H-8); 7,83 (ddd, 1H, J<sub>7,8</sub> = 8,5 Hz, J<sub>8,7</sub> = 6,9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,5 Hz, H-7); 7,69 (ddd, 1H, J<sub>6,5</sub> = 8,5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 6,9 Hz, J<sub>6,8</sub> = 1,3 Hz, H-6); 7,57 (d, 1H, J<sub>3,2</sub> = 4,4 Hz, H-3); 7,31 (m, 2H, H-m-Bn); 7,27 - 7,20 (m, 3H, H-o,p-Bn); 5,25 (dd, 1H, J<sub>1'',2''</sub> = 9,2 a 4,2 Hz, H-1''); 4,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Bn); 4,27 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2b,NH</sub> = 6,0 Hz, H-2'b); 4,16 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2a,NH</sub> = 5,9 Hz, H-2'a); 3,86 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,4 Hz, J<sub>CH2,NH</sub> = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>CONH-b); 3,78 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,4 Hz, J<sub>CH2,NH</sub> = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>CONH-a); 3,71 - 3,62 (m, 50 2H, H-4''); 2,24 (m, 1H, H-2''b); 2,01 (m, 1H, H-3''b); 1,94 - 1,84 (m, 2H, H-3''a,2''a);

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 194,85 (COCONH); 168,01 (CH<sub>2</sub>CONH); 167,13 (CO-1'); 166,62 (CO-3'); 160,56 (COCONH); 150,19 (CH-2); 147,49 (C-8a); 142,97 (C-4); 139,44 (C-i-Bn); 130,39 (CH-7); 128,94 (CH-8); 128,49 (CH-m-Bn); 127,70 (CH-6); 127,40 (CH-o-Bn);

127,02 (CH-*p*-Bn); 126,14 (CH-5); 124,49 (C-4a); 119,33 (CH-3); 60,44 (CH-1''); 46,11 (CH<sub>2</sub>-4''); 42,28 (CH<sub>2</sub>-Bn); 41,19 (CH<sub>2</sub>CONH); 41,57 (CH<sub>2</sub>-2'); 27,70 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,70 (CH<sub>2</sub>-3'');

LC-MS  $R_{t,1}$  3,26 min,  $R_{t,2}$  3,35 min,  $m/z$  502,21 [M+H]<sup>+</sup>;

5

HR MS pro C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 502,20850; nalezeno 502,20825.

Příklad 18

10 Methyl(2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-leucinát

Po sobě jdoucími Obecnými postupy 3 a 4 byl z prekursoru 7 a methyl-L-leucinátu připraven  $\alpha$ -ketoamid 5e (33 mg, 77% výtěžek).

15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,05 (m, 1H, NH-2'); 9,05 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,5$  Hz, H-2); 8,77 (bt, 1H,  $J_{NH,CH_2} = 6,2$  Hz, COCONH); 8,40 (bd, 1H,  $J_{NH,CH} = 7,9$  Hz, CH<sub>3</sub>COOCHNH); 8,36 (dm, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz, H-5); 8,12 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,87 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,74 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,4$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,64 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 5,25 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,3$  a 4,0 Hz, H-1''); 4,31 (m, 1H, CH<sub>3</sub>COOCHNH); 4,28 (dd, 20 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2b,NH} = 6,1$  Hz, H-2'b); 4,17 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2'a,NH} = 5,8$  Hz, H-2'a); 3,86 - 3,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CONH); 3,72 - 3,62 (m, 2H, H-4''); 3,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COOCH); 2,23 (m, 1H, H-2''b); 2,01 (m, 1H, H-3''b); 1,92 - 1,83 (m, 2H, H-3''a,2''a); 1,60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,55 a 1,48 (2xm, 2x1H, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,87 and 0,83 (2xd, 2x3H,  $J_{CH_3,CH} = CH_2CH(CH_3)_2$ );

25 <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 194,80 (COCONH); 173,16 (CH<sub>3</sub>COOCH); 168,13 (CH<sub>2</sub>CONH); 166,92 (CO-1'); 166,57 (CO-3'); 160,48 (COCONH); 149,74 (CH-2); 146,46 (C-8a); 143,96 (C-4); 130,93 (CH-7); 128,06 (CH-6); 128,00 (CH-8); 126,28 (CH-5); 124,62 (C-4a); 119,43 (CH-3); 60,47 (CH-1''); 52,14 (CH<sub>3</sub>COOCH); 50,45 (CH<sub>3</sub>COOCH); 46,12 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,75 (CH<sub>2</sub>CONH); 41,60 (CH<sub>2</sub>-2'); 40,12 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27,64 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,65 (CH<sub>2</sub>-3''); 24,35 30 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 22,98 and 21,49 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

LC-MS  $R_{t,1}$  3,46 min,  $R_{t,2}$  3,52 min,  $m/z$  540,26 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 540,24527; nalezeno 540,24499.

35

Příklad 19

Methyl(2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-fenylalaninát

40 Po sobě jdoucími Obecnými postupy 3 a 4 byl z prekursoru 7 a methyl-L-fenylalaninátu připraven  $\alpha$ -ketoamid 5f (45 mg, 79% výtěžek).

45 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,04 (m, 1H, NH-2'); 9,04 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,5$  Hz, H-2); 8,74 (bt, 1H,  $J_{NH,CH_2} = 6,2$  Hz, COCONH); 8,50 (bd, 1H,  $J_{NH,CH} = 7,7$  Hz, CH<sub>3</sub>COOCHNH); 8,35 (dm, 1H,  $J_{5,6} = 8,5$  Hz, H-5); 8,11 (dm, 1H,  $J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8); 7,87 (ddd, 1H,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz,  $J_{8,7} = 6,9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, H-7); 7,73 (ddd, 1H,  $J_{6,5} = 8,5$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6); 7,63 (d, 1H,  $J_{3,2} = 4,5$  Hz, H-3); 7,27 (m, 2H, H-*m*-Bn); 7,23 - 7,18 (m, 3H, H-*o,p*-Bn); 5,24 (dd, 1H,  $J_{1'',2''} = 9,2$  a 4,1 Hz, H-1''); 4,47 (m, 1H, CH<sub>3</sub>COOCH); 4,28 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2b,NH} = 6,1$  Hz, H-2'b); 4,17 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{2'a,NH} = 5,9$  Hz, H-2'a); 3,82 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,6$  Hz,  $J_{CH_2,NH} = 6,3$  Hz, CH<sub>2</sub>CONH-b); 3,72 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,6$  Hz,  $J_{CH_2,NH} = 6,1$  Hz, CH<sub>2</sub>CONH-a); 3,71 - 3,61 (m, 2H, H-4''); 3,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO); 3,02 (dd, 1H,  $J_{gem} = 13,7$  Hz,  $J_{CH_2,NH} = 5,7$  Hz, CH<sub>2</sub>-Bn-b); 2,91 (dd, 50 1H,  $J_{gem} = 13,7$  Hz,  $J_{CH_2,NH} = 9,0$  Hz, CH<sub>2</sub>-Bn-a); 2,24 (m, 1H, H-2''b); 2,01 (m, 1H, H-3''b); 1,90 - 1,82 (m, 2H, H-3''a,2''a);

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 194,88 (COCONH); 172,09 (CH<sub>3</sub>COO); 168,08 (CH<sub>2</sub>CONH); 166,92 (CO-1'); 166,56 (CO-3'); 160,41 (COCONH); 149,75 (CH-2); 146,50 (C-8a); 143,89 (C-4); 137,21 (C-*i*-Bn); 130,90 (CH-7); 129,34 (CH-*o*-Bn); 128,53 (CH-*m*-Bn); 128,13 (CH-8); 128,03 (CH-6); 126,86 (CH-*p*-Bn); 126,27 (CH-5); 124,60 (C-4a); 119,42 (CH-3); 60,44 (CH-1''); 53,94 (CH<sub>3</sub>COOCH); 52,16 (CH<sub>3</sub>COO); 46,10 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,67 (CH<sub>2</sub>CONH); 41,59 (CH<sub>2</sub>-2'); 36,85 (CH<sub>2</sub>-Bn); 27,70 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,68 (CH<sub>2</sub>-3'');

LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,52 min, R<sub>t,2</sub> 3,59 min, m/z 574,28 [M+H]<sup>+</sup>;

HR MS pro C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 574,22962; nalezeno 574,22949.

#### Příklad 20

Methyl(2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-glutaminát

Po sobě jdoucími Obecnými postupy 3 a 4 byl z prekurzoru 7 a methyl-L-glutaminátu připraven α-ketoamid 5g (13 mg, 47% výtěžek; LC-MS R<sub>t,1</sub> 2,69 min, R<sub>t,2</sub> 2,78 min, m/z 555,25 [M+ H]<sup>+</sup>).

#### Příklad 21

5-Benzyl 1-methyl(2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-glutamát

Po sobě jdoucími Obecnými postupy 3 a 4 byl z prekurzoru 7 a 5-benzyl-1-methyl-L-glutamátu připraven α-ketoamid 5h (5 mg, 43% výtěžek: LC-MS R<sub>t,1</sub> 3,68 min, R<sub>t,2</sub> 3,78 min, m/z 646,28 [M+H]<sup>+</sup>).

#### Příklad 22

Benzyl N<sup>6</sup>-((benzyloxy)karbonyl)-N<sup>2</sup>-((2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl)-L-lysinát

Po sobě jdoucími Obecnými postupy 3 a 4 byl z prekurzoru 7 a methyl-N<sup>6</sup>-Cbz-L-lysinátu připraven α-ketoamid 5i (15 mg, 60% výtěžek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,02 (m, 1H, NH-2'); 9,01 (d, 1H, J<sub>2,3</sub> = 4,5 Hz, H-2); 8,76 (bt, 1H, J<sub>NH,CH2</sub> = 6,2 Hz, COCONH); 8,39 (bd, 1H, J<sub>NH,CH</sub> = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub>COOCHNH); 8,33 (dm, 1H, J<sub>5,6</sub> = 8,5 Hz, H-5); 8,09 (dm, 1H, J<sub>8,7</sub> = 8,5 Hz, H-8); 7,84 (ddd, 1H, J<sub>7,8</sub> = 8,5 Hz, J<sub>8,7</sub> = 6,9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,5 Hz, H-7); 7,70 (m, 1H, H-6); 7,59 (d, 1H, J<sub>3,2</sub> = 4,5 Hz, H-3); 7,39 - 7,27 (m, 5H, H-*o,m,p*-Ph); 7,26 (m, 1H, NH-5'''); 5,24 (dd, 1H, J<sub>1'',2''</sub> = 9,2 a 4,0 Hz, H-1''); 5,00 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>Ph); 4,28 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,9 Hz, J<sub>2'b,NH</sub> = 6,1 Hz, H-2'b); 4,22 (m, 1H, CH-1'''); 4,16 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16,9 Hz, J<sub>2'a,NH</sub> = 6,0 Hz, H-2'a); 3,86 - 3,76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CONH); 3,70 - 3,61 (m, 2H, H-4''); 3,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO); 2,97 (m, 2H, H-5'''); 2,22 (m, 1H, H-2''b); 2,00 (m, 1H, H-3''b); 1,92 - 1,83 (m, 2H, H-3''a,2''a); 1,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2'''); 1,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4'''); 1,26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3''');

<sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 194,84 (COCONH); 172,74 (CH<sub>3</sub>COO); 168,12 (CH<sub>2</sub>CONH); 167,05 (CO-1'); 166,57 (CO-3'); 160,46 (COCONH); 156,30 (COOCH<sub>2</sub>Ph); 150,07 (CH-2); 147,17 (C-8a); 143,25 (C-4); 137,48 (C-*i*-Ph); 130,53 (CH-7); 128,67 (CH-8); 128,57 (CH-*m*-Ph); 127,97 (CH-*o,p*-Ph); 127,79 (CH-6); 126,18 (CH-5); 124,51 (C-4a); 119,34 (CH-3); 65,33 (COOCH<sub>2</sub>Ph); 60,43 (CH-1''); 52,12 a 52,09 (CH<sub>3</sub>COO, CH-1'''); 46,09 (CH<sub>2</sub>-4''); 41,71 (CH<sub>2</sub>CONH); 41,57 (CH<sub>2</sub>-2'); 40,25 (CH<sub>2</sub>-5'''); 30,82 (CH<sub>2</sub>-2'''); 29,14 (CH<sub>2</sub>-4'''); 27,65 (CH<sub>2</sub>-2''); 24,65 (CH<sub>2</sub>-3''), 22,75 (CH<sub>2</sub>-3''');

LC-MS  $R_{t,1}$  3,72 min,  $R_{t,2}$  3,79 min.  $m/z$  689,29  $[M+H]^+$ ;

HR MS pro  $C_{35}H_{41}N_6O_9$   $[M+H]^+$  vypočteno 689,29295; nalezeno 689,29276.

#### 5 Příklad 23

(*S*)-*S*-(62-(((4-((2-(2-(2-((3,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)karbamoyl)chinolin-7-yl)oxy)-2,5,8,11,61-pentaoxo-15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57-pentadeka-3,6,9,12,60-pentaazadohexakontyl)ethanthionát

10

Prekurzor 1b byl debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován Obecným postupem 3 s derivátem kyseliny chinolin-4-karboxylové 10 za vzniku prekurzoru 11 (417 mg, 65% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,76 min,  $R_{t,2}$  3,82 min,  $m/z$  642,59  $[1/2(M - COOtBu)+H]^+$ ). Prekurzor 11 byl Obecným postupem 4 oxidován na  $\alpha$ -ketoamid (229 mg, 55% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,81 min,  $R_{t,2}$  3,87 min,  $m/z$  641,57  $[1/2(M - COOtBu)+H]^+$ ). Produkt byl následně odchráněn v 10 ml 30% TFA v DCM. Kapalné složky byly odpařeny za sníženého tlaku a výsledný amin byl izolován pomocí FLASH chromatografie. Po lyofilizaci frakcí obsahujících produkt byl tento amin kondenzován Obecným postupem 3 s Boc-Gly-Gly-Gly (41 mg, 22% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,51 min,  $R_{t,2}$  3,57 min,  $m/z$  727,06  $[1/2(M - COOtBu)+H]^+$ ). Odchraňovací krok v podmínkách TFA/DCM zmíněný výše byl přesně zopakován a vzniklý amin byl kondenzován Obecným postupem 3 s *S*-acetyl-2-thiooctovou kyselinou za vzniku finálního produktu 12 (2,2 mg, 28% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,42 min,  $R_{t,2}$  3,47 min,  $m/z$  785,10  $[1/2M+H]^+$ ).

15

20

#### Příklad 24

25

(*S*)-*N*-(2-(2-(2-((3,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-7-(2-(6-hydrazinyl)nikotinamido)ethoxy)chinolin-4-karboxamid

30

Prekurzor 1b byl debenzylován Obecným postupem 2 a vzniklý amin byl kondenzován Obecným postupem 3 s derivátem kyseliny chinolin-4-karboxylové 13 za vzniku prekurzoru 14 (170 mg, 46% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,61 min,  $R_{t,2}$  3,68 min,  $m/z$  666,30  $[M+H]^+$ ). Prekurzor 14 byl Obecným postupem 4 oxidován na  $\alpha$ -ketoamid (121 mg, 72% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,71 min,  $R_{t,2}$  3,78 min,  $m/z$  664,26  $[M+H]^+$ ). Produkt byl následně odchráněn v 7 ml 30% TFA v DCM. Kapalné složky byly odpařeny za sníženého tlaku a výsledný amin byl izolován pomocí FLASH chromatografie. Po lyofilizaci frakcí obsahujících produkt byl tento amin kondenzován Obecným postupem 3 s *N*-Boc-hydrazinonikotinovou kyselinou (24 mg, 59% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  3,41 min,  $R_{t,2}$  3,48 min,  $m/z$  799,31  $[M+H]^+$ ). Odchraňovací krok v podmínkách TFA/DCM zmíněný výše byl přesně zopakován za vzniku finálního produktu 15 (1 mg, 8% výtěžek; LC-MS  $R_{t,1}$  2,88 min,  $R_{t,2}$  2,96 min,  $m/z$  699,20  $[M+H]^+$ ).

35

40

#### Příklad 25

Měření inhibiční aktivity  $\alpha$ -ketoamidových inhibitorů

45

Lidský rekombinantní enzym FAP byl připraven podle dříve publikovaného postupu (Dvořáková et al. 2017, *J. Med. Chem.*, 8365). Lidské rekombinantní enzymy DPP1V a PREP byly pořízeny od firmy R&D Systems (katalogová čísla 9168-SE-010 a 4308-SE-010). Hodnoty  $IC_{50}$  byly měřeny v duplikátech podle dříve publikovaného postupu (Dvořáková et al. 2017, *J. Med. Chem.*, 8365). Data byla analyzována prostřednictvím nelineární regrese programem GraphPrism (verze 8.3.1). Výsledky měření jsou uvedeny jako hodnoty střední inhibiční koncentrace  $IC_{50}$  a její linearizované formy prostřednictvím záporného dekadického logaritmu  $pIC_{50}$ . Nejméně aktivní látky vykazují nejvyšší hodnoty  $IC_{50}$  a  $pIC_{50}$ .

50

Výsledky měření inhibičních aktivit látek vůči FAP

55

Příklad	Látka	pIC <sub>50</sub> [mol.l <sup>-1</sup> ]	IC <sub>50</sub> [nmol.l <sup>-1</sup> ]	95% interval spolehlivosti IC <sub>50</sub> [nmol.l <sup>-1</sup> ]	
				Min	Max
1	<b>3a</b>	8,27 ± 0,04	5,336	4,488	6,437
2	<b>3b</b>	9,72 ± 0,03	0,1909	0,165	0,2205
3	<b>3c</b>	8,36 ± 0,04	4,41	3,636	5,378
4	<b>3d</b>	8,34 ± 0,02	4,605	4,121	5,170
5	<b>3e</b>	8,84 ± 0,03	1,459	1,232	1,730
6	<b>3f</b>	8,17 ± 0,04	6,814	5,632	8,691
7	<b>3g</b>	8,50 ± 0,02	3,157	2,821	3,541
8	<b>3h</b>	8,37 ± 0,03	4,255	3,683	4,945
9	<b>3i</b>	7,68 ± 0,02	20,75	18,44	23,46
10	<b>3j</b>	8,53 ± 0,03	2,988	2,539	3,534
11	<b>3k</b>	8,10 ± 0,05	7,932	6,373	10,68
12	<b>3l</b>	9,57 ± 0,02	0,2676	0,2445	0,2952
13	<b>3m</b>	8,53 ± 0,02	2,97	2,712	3,255
14	<b>5a</b>	7,81 ± 0,03	15,6	13,75	17,92
15	<b>5b</b>	8,14 ± 0,03	7,246	6,234	8,468
16	<b>5c</b>	8,04 ± 0,03	9,08	7,738	10,75
17	<b>5d</b>	8,39 ± 0,03	4,053	3,374	4,885
18	<b>5e</b>	7,49 ± 0,04	32,74	27,41	39,39
19	<b>5f</b>	8,56 ± 0,03	2,778	2,395	3,234
20	<b>5g</b>	7,74 ± 0,03	18,42	15,55	21,99
21	<b>5h</b>	9,23 ± 0,05	0,5895	0,4548	0,7803
22	<b>5i</b>	8,70 ± 0,04	1,986	1,588	2,567

Výsledky měření inhibičních aktivit referenčních látek podle vzorců A a B vůči FAP, DPPIV a PREP

		FAP <sup>a</sup>	DPPIV <sup>a</sup>	PREP <sup>a</sup>
Látka podle vzorce	pIC <sub>50</sub> [mol.l <sup>-1</sup> ]	IC <sub>50</sub> [nmol.l <sup>-1</sup> ]		
A	7,55 ± 0,05	28,53	> 4000	660
B	8,37 ± 0,01	4,273	> 4000	670

Výsledky měření inhibičních aktivit vyhraných látek vůči DPPIV a PREP

5

Příklad	Látka	DPPIV	PREP	Index selektivity FAP/PREP
		IC <sub>50</sub> [nmol.l <sup>-1</sup> ]		Vypočteno jako IC <sub>50</sub> (PREP)/IC <sub>50</sub> (FAP)
2	3b	> 4000	0,4	2,1
5	3e	> 4000	0,5	0,34
10	3j	> 4000	0,4	0,13
12	3l	> 4000	0,6	2,2
19	5f	> 4000	0,3	0,0092
22	5i	> 4000	0,26	0,54

Příklad 26

10 Měření stabilit  $\alpha$ -ketoamidových inhibitorů

Stabilita v plazmě

15 Od každé testované látky byl připraven 10 mmol.l<sup>-1</sup> roztok v DMSO, 0,7  $\mu$ l roztoku bylo přidáno k 1400  $\mu$ l lidské (Biowest) nebo myší (Biosera) plasmy udržované při 37 °C. Po 0, 20, 60 a 120 minutách byly odebrány 40  $\mu$ l alikvoty a analyzovány pomocí LC-MS:

20 Alikvot plazmy byl extrahován 120  $\mu$ l methanolu obsahujícím kofein jako interní standard. Roztok byl promíchán (vortex; 5 min) a odstředěn (20500 g; 10 min), Supernatant byl přenesen do vialky a 1  $\mu$ l směsi byl použit pro LC-MS analýzu.

Stabilita v mikrosomech

25 Myší mikrosomy (ThermoFisher) 0,5 mg/ml byly inkubovány s 5  $\mu$ mol.l<sup>-1</sup> roztokem testované látky, čerstvě připraveným 2 mmol.l<sup>-1</sup> roztokem NADPH a 2 mmol.l<sup>-1</sup> MgCl<sub>2</sub> ve 90 mmol.l<sup>-1</sup> Tris pufru (pH 7,4). Inkubace 37,5  $\mu$ l směsi byla ukončena přidávkem 150  $\mu$ l acetonitrilu s obsahem kofeinu jakožto interního standardu, vychlazeného na 0 °C. Směs byla promíchána (vortex; 5 min) a odstředěna (20500 g; 10 min). Supernatant byl přenesen do vialky a 1  $\mu$ l směsi byl použit pro LC-MS analýzu.

30

LC-MS analýza vzorku

Vzorky byly analyzovány na přístroji Sciex Qtrap 6550 a pro separaci byla použita kolona

Phenomex (50 x 2,1, 13 nm, 1,7 µm), průtok 0,3 ml/min, a gradient, kde byl podíl mobilní fáze B (0,1% (obj./obj.) kyselina mravenčí v acetonitrilu) plynule během 6 minut zvyšován z 5 do 100 % (obj./obj.) v mobilní fázi A (0,1% (obj./obj.) kyselina mravenčí ve vodě). Výsledky jsou prezentovány jako procentuální podíl testované látky oproti kontrole (aliquot, odebraný v čase 0).

5

Výsledky měření:

Stabilita byla testována pro vybrané inhibitory 3a, 3b, 3c, 5f a 5h,

- 10 V lidské plazmě jsou tyto látky stabilní. Nejvyšší míra degradace byla pozorována u látky 5f, kdy během 120 minut degradovalo 25 % látky. V myší plazmě jsou stabilní pouze látky 3a, 3b a 3c, zatímco látky 5f a 5h okamžitě degradují (během 20 minut degradovalo 100 % látky). V myších mikrozomech jsou látky 3a a 3b stabilní (během 120 minut degradovalo maximálně 20 % látky), látky 3c a 5f jsou částečně stabilní (během 120 minut degradovalo 40 až 50 % látky) a látka 5h je  
15 nestabilní (během 20 minut degradovalo 100 % látky).

Příklad 27

Měření cytotoxicit  $\alpha$ -ketoamidových inhibitorů na nádorových buněčných liniích

20

- Cytotoxicita látek byla měřena na čtyřech nádorových buněčných liniích: CCRF-CEM, HepG2, HeLa, HL-60. Všechny buněčné linie byly pořízeny od firmy ATCC (Manassas, VA, USA). Buňky byly kultivovány v médiu RPMI-1640 nebo DMEM obsahujícím 10% (hmotn./hmotn.) FBS a 1 % (hmotn./hmotn.) GlutaMax. Buňky byly distribuovány po 2000 10 000 na jamku 384-jamkové destičky (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) a inkubovány přes noc. Po 24 hodinách byly do jamek přidány roztoky testovaných látek (10 nebo 100 µmol.l<sup>-1</sup>) a buňky byly spolu s testovanými látkami inkubovány ve 37 °C a 5% (obj./obj.) CO<sub>2</sub> během dalších 72 h. Poté bylo podle protokolu výrobce do jamek přidáno barvivo XTT (XTT cell proliferation kit II, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Po hodině inkubace s barvivem byla změřena absorbance při  
25 495 nm a signál byl porovnán s kontrolou (100% viabilita buňky bez testované látky).  
30

Výsledky testování cytotoxicity na lidských nádorových buněčných liniích lymfoblastoidní leukémie, karcinomu děložního čípku, jaterního karcinomu a myeloidní leukémie

Comp, ID	Viabilita buněk [% oproti kontrole]							
	CEM		HL60		HeLa S3		HepG2	
	10µM	100µM	10µM	100µM	10µM	100µM	10µM	100µM
3a	105	94	94	106	119	96	103	107

35

<b>3b</b>	106	88	88	100	106	78	97	92
<b>3d</b>	105	85	110	107	86	81	88	89
<b>3e</b>	108	85	101	106	104	86	92	90
<b>3f</b>	92	84	110	108	103	94	95	82
<b>3g</b>	106	<b>73</b>	100	103	98	89	93	<b>63</b>
<b>3h</b>	94	115	110	95	89	103	88	108
<b>3i</b>	93	117	111	100	78	105	87	110
<b>3j</b>	94	119	109	123	93	109	76	124
<b>3k</b>	110	123	112	103	104	94	109	105
<b>3l</b>	104	121	104	111	95	100	97	109
<b>3m</b>	97	120	102	124	108	104	91	105
<b>5a</b>	104	100	105	76	92	102	91	104
<b>5b</b>	90	109	111	86	93	101	83	106
<b>5c</b>	113	108	86	89	119	99	96	108
<b>5d</b>	89	107	112	95	95	96	82	89
<b>5e</b>	96	104	112	83	99	106	75	110
<b>5f</b>	98	<b>72</b>	114	98	96	100	78	121
<b>5g</b>	114	101	88	103	109	99	102	108
<b>5h</b>	114	103	109	106	116	93	112	105
<b>5i</b>	107	107	104	101	94	98	89	101

M = mol.l<sup>-1</sup>

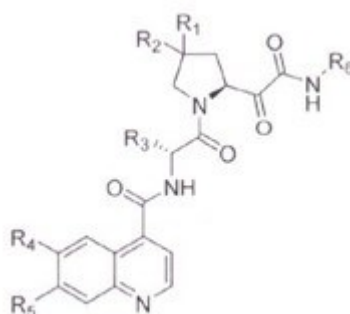
#### Průmyslová využitelnost

5

Látky uvedené v této přihlášce vynálezu jsou použitelné jako léčiva pro cílenou léčbu nebo diagnostické prostředky pro cílenou diagnostiku nádorového bujení.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Chinolinkarboonylové sloučeniny mající obecný vzorec I



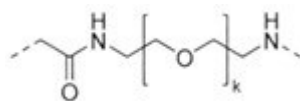
5

(I),

kde  $R_1$  a  $R_2$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, F,

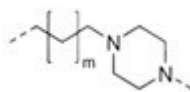
$R_3$  je zvolen ze skupiny, zahrnující H, D nebo C1-C5 alkyl,

$R_4$  a  $R_5$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, -OH, C1-C3 alkoxy a strukturu -X-Y-Z, kde X je atom kyslíku nebo -NH-, Y je

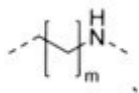


10

nebo

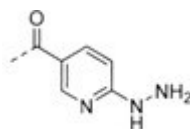


nebo

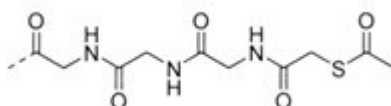


15

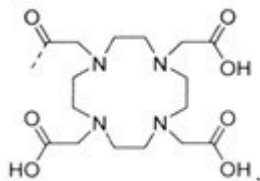
kde  $k$  je celé číslo od 5 do 15 a  $m$  je celé číslo od 1 do 3, a Z je



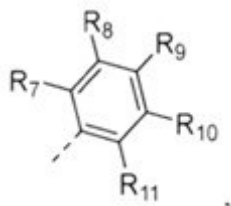
nebo



nebo



$R_6$  je zvolen ze skupiny, zahrnující H, D, C1-C10 alkyl, C3-C10 cykloalkyl, adamantyl, substituovaný či nesubstituovaný aryl nebo C7-C20 alkylaryl, v nichž aryl je



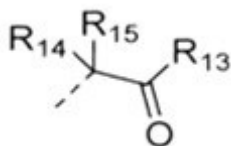
5

kde  $R_7$  a  $R_{11}$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, halogen, C1-C3 alkyl, C1-C3 alkoxy,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-OR_{12}$ , kde  $R_{12}$  je zvolen ze skupiny, zahrnující H, D, halogen, C1-C4 alkyl,

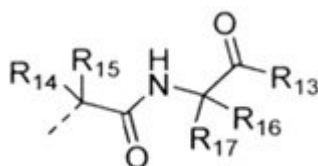
10

$R_8$ ,  $R_9$  a  $R_{10}$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, halogen, -OMe, C1-C3 alkyl, C1-C3 alkoxy,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-OR_{12}$ ,

nebo je  $R_6$



či



15

kde  $R_{13}$  je zvolen ze skupiny, zahrnující  $-OR_{12}$ ,  $-NHR_{12}$ ,  $-N(-CH_3)R_{12}$ , pyrrolidin, morfolin,

$R_{14}$  a  $R_{15}$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, C1-C5 alkyl, fenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, benzyl, 3,4-dimethoxybenzyl a nesubstituovaný C3-C8 alkylheteroaryl, jehož heteroaryl je zvolen z pyrrolu, furanu, thiofenu, imidazolu, thiazolu, oxazolu, indolu a pyridinu,

20

$R_{16}$  a  $R_{17}$  jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, C1-C6 alkyl, fenyl, benzyl, 4-hydroxybenzyl, nesubstituovaný C3-C8 alkylheteroaryl, jehož heteroaryl je zvolen z pyrrolu, furanu, thiofenu, imidazolu, thiazolu, oxazolu, indolu a pyridinu,  $-(CH_2)_n-C(=O)-OR_{18}$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)-NR_{19}R_{20}$  a  $-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$ , kde  $n$  má hodnotu celého čísla od 1 do 4,

R<sub>18</sub> je zvolen ze skupiny zahrnující H, D, C1-C3 alkyl a benzyl,

R<sub>19</sub> a R<sub>20</sub> jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D, C1-C3 alkyl, benzyl a 3,4-dimethoxybenzyl, a

R<sub>21</sub> a R<sub>22</sub> jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny, zahrnující H, D a (benzyloxy)karbonyl.

- 5 2. Chinolinkarbonylové sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, zvolené ze skupiny, zahrnující:
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-(Benzylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((3,4-Dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- 10 (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((4-Fluorobenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (*S*)-*N*-(2-Oxo-2-(2-(2-oxo-2-(fenethylamino)acetyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((3,4-Dimethoxyfenethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- 15 (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((4-Methoxyfenyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- Methyl(*S*)-4-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetamido)benzoát,
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-(Cyklopropylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- 20 (*S*)-*N*-(2-(2-(2-(Isopropylamino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (*S*)-*N*-(2-Oxo-2-(2-(2-oxo-2-(pentylamino)acetyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)chinolin-4-karboxamid,
- Methyl (*S*)-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycinát,
- tert*-Butyl (*S*)-(2-oxo-2-(1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycinát,
- Methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)alaninát,
- 25 (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((2-(Dimethylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((2-(Ethyl(propyl)amino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((2-(Isopropylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- 30 (*S*)-*N*-(2-(2-(2-((2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)chinolin-4-karboxamid,
- Methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-leucinát,

Methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-fenylalaninát,

Methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl-L-glutaminát,

5 5-Benzyl 1-methyl (2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)-glycyl-L-glutamát,

Benzyl *N*<sup>6</sup>-((benzyloxy)karbonyl)-*N*<sup>2</sup>-((2-oxo-2-((*S*)-1-((chinolin-4-karbonyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)acetyl)glycyl)-L-lysinát,

10 (*S*)-*S*-(62-((4-((2-((2-((3,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)karbamoyl)chinolin-7-yl)oxy)-2,5,8,11,61-pentaoxo-15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57-pentadekaoxa-3,6,9,12,60-pentaazadohexakontyl)-ethanthioát,

(*S*)-*N*-(2-(2-((2-((3,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-oxoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-7-(2-(6-hydrazinyl)nikotinamido)ethoxy)chinolin-4-karboxamid.

15 3. Chinolinkarbonylové sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, pro použití jako léčiva.

4. Chinolinkarbonylové sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, pro použití jako léčiva k léčení rakoviny.

5. Chinolinkarbonylové sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, pro použití k léčení epitelálních nádorů.

20 6. Chinolinkarbonylové sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, pro použití k cílené diagnostice nádorové tkáně.

7. Chinolinkarbonylové sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, pro použití k cílené diagnostice epitelálních nádorů.

25 8. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2 a případně alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8 pro použití k léčbě rakoviny, zejména epitelálních nádorů.

30 10. Diagnostický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje diagnosticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2 a případně alespoň jeden diagnosticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo.

11. Diagnostický prostředek podle nároku 10 pro použití k cílené diagnostice nádorové tkáně.

12. Diagnostický prostředek podle nároku 10 pro použití k cílené diagnostice epitelálních nádorů.