



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020072A A2

HR P20020072A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/00**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 25.01.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP00/07057

Datum podnošenja međunarodne prijave 22.07.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/07020

Datum međunarodne objave 01.02.2001.

(31) Broj prve prijave: 199 35 219.4 (32) Datum podnošenja prve prijave: 27.07.1999. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Izumitelji:

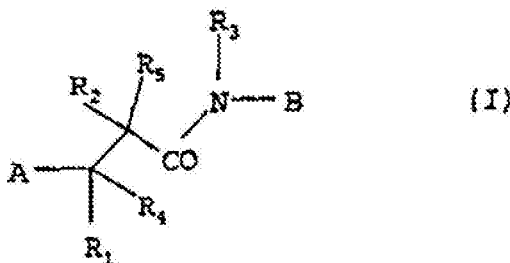
**Norbert Hael, Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen, DE
Henning Priepke, Birkenharder Strasse 11, 88447 Warthausen, DE
Klaus Damm, Hochmannweg 2, 88400 Biberach, DE
Andreas Schnapp, Esterbuch 5, 88400 Biberach, DE**

(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: **AMIDI KARBOKSILNIH KISELINA, FARMACEUTSKI PRIPRAVCI KOJI IH SADRŽE, UPOTREBA TIH SPOJEVA I NJIHOVA PROIZVODNJA**

(57) Sažetak: Predložena patentna prijava odnosi se na upotrebu amida karboksilnih kiselina opće formule



u kojoj su A, B i R₁ do R₅ definirani kao u zahtjevu 1, za inhibiciju telomeraze, na nove amide karboksilnih kiselina opće formule I prema zahtjevu 2, na postupke za njihovu proizvodnju, farmaceutske pripravke koji sadrže te spojeve i na njihovu upotrebu i njihovu proizvodnju.

HR P20020072A A2

OPIS IZUMA

U posljednjoj dekadi onkološka istraživanja su omogućila razumijevanje regulatorskog mehanizma uključenog u nastanak tumora u prvom redu na molekularnoj razini. To uključuje, na primjer, funkciju onkogenih, tumorskih supresorskih gena, faktore rasta, receptore, kaskade prijenosa signala, pro- i anti-apoptotičke gene u kontroliranju rasta stanica, diferencijaciju, migraciju i smrt stanice. Međutim, ta nova otkrića su također pokazala, da je rak bolest koju uzrokuje više faktora na molekularnoj razini, tijekom koje može doći do zloćudne degeneracije tkiva kao posljedica različitih mehanizama. Ta heterogenost zloćudnih stanica sa svoje strane objašnjava kliničke probleme terapije tumora. Davne 1965.g Hayflick je pretpostavio (Hayflick, Exp. Celi Res. 37, 614-636 (1965)) da ograničena proliferativna životna sposobnost normalnih somatskih stanica, replikativno starenje, može djelovati kao mehanizam koji potiskuje tumor. Ta hipoteza je bila potkrijepljena eksperimentalnim radom koji je pokazao da prekomjerno replikativno starenje je prethodni uvjet za zloćudnu transformaciju stanica (Newbold et. al., u Nature, 299, 633-636 (1989); Newbold i Overell u Nature, 304, 648-651 (1983)).

Međutim, tek u posljednjih nekoliko godina došlo je do nekog razumijevanja molekularnog mehanizma po kojem somatske stanice dolaze u stanje replikativnog starenja.

Krajevi eukariotskih kromosoma, telomeri, sastoje se od jednostavnih ponavljajućih sekvenci čiji integritet je bitan za funkciju i strukturu kromosoma. Međutim, linearni kromosomi gube određenu duljinu njihovih telomera u svakom ciklusu replikacije DNA, to je pojava koju je prepoznao Watson davne 1972.g (Watson u Nature New Biol. 239, 197-201 (1972)). Kumulativni gubitak telomeričke DNA koji prelazi brojna dijeljenja stanica čini osnovu za ograničenu mogućnost replikacije somatskih stanica, pri čemu više od 80% svih tumora u ljudi reaktivira enzim telomerazu da bi se nadoknadio gubitak telomera i time postiglo besmrtnost (vidi Shai i Bacchetti u European Journal of Cancer, 33, 787-791 (1997)).

Telomeraza u ljudima je ribonukleoprotein (RNP) koji je izgrađen od najmanje jedne katalitičke podjedinice (hTERT), i jedne RNA (hTR). Obje komponente su bile molekularno klonirane i karakterizirane. Biokemijski, telomeraza je reverzna transkriptaza koja koristi fragment sekvence u hTR kao matricu za sintezu trake telomeričke DNA (Morin u Celi 59, 521-529 (1989)). Metode identifikacije djelovanja telomeraze i također metode za dijagnozu i liječenje replikativnog starenja i besmrtnosti modificiranjem telomera i telomeraze već su opisane (Morin u Celi 59, 521-529 (1989); Kirn et al. u Science 266, 2111-2114 (1994)).

Inhibitori telomeraze mogu se upotrijebiti za terapiju tumora jer somatske stanice za razliku od tumorskih stanica, nisu ovisne o telomerazi.

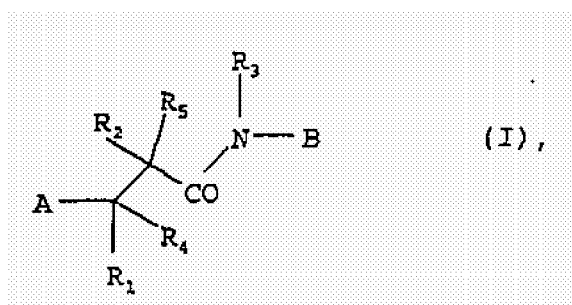
Osim toga, US patent br. 3,940,422 opisuje između ostalog spoj trans-3,4-dimetoksi-cinaminska kiselina-N-antranilinska kiselina-amid koji ima, posebno, antialergijska svojstva.

Sada je pronađeno da amidi karboksilnih kiselina opće skupina može biti zamijenjena s karbonilnom skupinom, 5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu prema potrebi supstituiranu u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili s atomom broma, sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pri čemu 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atomom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom i kisik ili sumporni atomom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenilni prsten može također biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma, sa C₁₋₃-alkilom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, fenilvinilnu skupinu ili

R₁ zajedno s A i ugljikovim atomom između njih tvore C₃₋₇-cikloalkilidensku skupinu na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenilni prsten može dodatno biti supstituiran s jednom ili dvije C₁₋₃-alkilne ili C₁₋₃-alkoksi skupine, i pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, i

B predstavlja 5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu supstituiranu s karboksi skupinom ili skupinu koja se može in vivo prevesti u karboksi skupinu,

fenilnu ili naftilnu skupinu, od kojih svaka može biti supstituirana s karboksi skupinom, sa skupinom koju se može in vivo prevesti u karboksi skupinu ili sa skupinom koja ima negativan naboj pod fiziološkim uvjetima, pri čemu gore spomenute fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom, bromom ili s atomom joda, formule



njihovi izomeri, posebno njihovi trans izomeri, i njihove soli, posebno njihove fiziološki prihvatljive soli, iznenađujuće imaju inhibitorski učinak na telomerazu.

U gornjoj općoj formuli I

R₁ predstavlja vodikov atom, C₁₋₃-alkil ili trifluor-metilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodik, fluor, klor ili atom broma, C₁₋₃-alkil, C₃₋₇-cikloalkil ili C₁₋₃-alkoksi skupinu ili također, ako svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom, R₁ i R₂ zajedno tvore n-C₁₋₃-alkilensku skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom,

R₃ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₅-alkilnu skupinu,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik,

A predstavlja fenilnu, naftilnu ili tetrahidronaftilnu skupinu supstituiranu s fluorom, klorom, bromom ili s atomom joda, sa C₁₋₆-alkilom, C₃₋₇-cikloalkilom, fenilom, C₁₋₃-alkoksi, cijano, trifluorometilom ili nitro skupinom, pri čemu gore spomenute monosupstituirane fenilna i naftilna skupina mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom ili s atomom broma, sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom i gore spomenute disupstituirane fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane sa C₁₋₃-alkilom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom,

naftilnu skupinu,

kromansku ili kromensku skupinu u kojoj metilenska

sa C₁₋₃-alkilnom, trifluorometilnom, fenilnom, hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkilsulfoniloksi, fenilsulfoniloksi, karboksi, C₁₋₃-alkoks i karbonilnom, formilnom, C₁₋₃-alkil-karbonilnom, C₁₋₃-alkilsulfonilnom, fenilsulfonilnom, nitro, pirolidino, piperidino, morfolino, N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino, aminosulfonilnom, C₁₋₃-alkilaminosulfonilnom ili di-(C₁₋₃-alkil)-aminosulfonilnom skupinom,

sa C₁₋₃-alkilnom skupinom koja je supstituirana s hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, amino, C₁₋₄-alkilamino, di-(C₁₋₄-alkil)-amino, C₃₋₇-cikloalkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, piperazino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom, s n-C₂₋₃-alkoksi, C₂₋₃-alkenilnom ili C₂₋₃-alkinilnom skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s amino skupinom, s N-(C₁₋₃-alkil)-amino ili N,N-di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom u kojoj alkilna skupina može u svakom slučaju biti supstituirana u položaju 2 ili 3 u odnosu prema dušikovom atomu sa C₁₋₃-alkoksi skupinom, s N-fenilamino, N-(fenil-C₁₋₃-alkil)-amino ili N-(piridil-C₁₋₃-alkil)-amino skupinom, pri čemu u svakom slučaju vodikov atom gore spomenutih amino skupina može biti supstituiran sa C₁₋₃-alkilsulfonilom, fenil-C₁₋₃-alkilsulfonilom ili fenilsulfonilnom skupinom ili sa C₁₋₇-alkilnom skupinom, koja može biti zamijenjena u položaju 2 do 5 sa C₁₋₃-alkoksi, cijano, amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino ili tetrazolilnom skupinom,

s aminokarbonilnom ili C₁₋₃-alkilaminokarbonilnom skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu sa C₁₋₄-alkilnom skupinom koja može biti supstituirana s vinilnom, etinilnom, fenilnom, piridilnom, imidazolilnom, karboksi ili trifluorometilnom skupinom ili, s izuzetkom položaja 2 prema aminokarbonilnom dušikovom atomu, s hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkiltio, amino, C₁₋₃-alkil-amino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, C₁₋₄-alkanoil-amino ili sa C₁₋₅-alkoksikarbonilamino skupinom,

sa C₃₋₇-cikloalkilnom, C₅₋₉-azabikloalkilnom, fenilnom, piridilnom, C₁₋₃-alkoksi ili di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

sa C₁₋₃-alkilnom skupinom koja je supstituirana s piperidin-3-ilnom ili piperidin-4-ilnom skupinom prema potrebi supstituiranom u položaju 1 sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksikarbonilnom skupinom, ili

s amino, C₁₋₃-alkilamino ili fenil-C₁₋₃-alkilamino skupinom prema potrebi supstituiranom na amino dušikovom atomu sa C₁₋₄-alkanoilnom, C₁₋₅-alkoksikarbonilnom, benzoilnom, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

s karbonilnom skupinom supstituiranom s pirolidino, pirolino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

sa sulfonilnom skupinom supstituiranom s amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

5 s amino ili N-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom koja je supstituirana u svakom slučaju na amino dušikovom atomu sa supstituentom iz skupine koju čine aminokarbonil, C₁₋₃-alkilaminokarbonil, fenil-C₁₋₃-alkil-aminokarbonil, fenil-aminokarbonil, fenoksifenil-aminokarbonil, piridilaminokarbonil, pirolidinokarbonil, piperidinokarbonil, morfolinokarbonil ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazinokarbonilna skupina, pri čemu bilo koji vodikov atom prisutan u gore spomenutim aminokarbonilnim skupinama može dodatno biti supstituiran sa C₁₋₃-alkilnom skupinom,

10 s 5- ili 6-članom heteroarilnom skupinom,
s dihidro-oksazolidinom, dihidro-imidazolidinom, 2-okso-pirolidino, 2-okso-piperidino ili 2-okso-heksametilenimino skupinom na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma,

15 s etinilnom skupinom supstituiranom s fenilnom, hidroksimetilnom ili dimetilamino skupinom, pri čemu dodatno gore spomenute mono- ili disupstituirane fenilne skupine mogu biti supstituirane s drugim fluorom, klorom ili atomom broma ili s jednom ili dvije druge C₁₋₃-alkilne ili C₁₋₃-alkoksi skupine i dvije C₁₋₃-alkoksi skupine u položaju o mogu biti zamijenjene s metilendioksi skupinom, posebno,

20 R₁ predstavlja vodikov atom, C₁₋₃-alkilnu ili trifluormetil skupinu,
R₂ predstavlja vodik, fluor, klor ili atom broma, C₁₋₃-alkil, C₃₋₇-cikloalkil ili C₁₋₃-alkoksi skupinu ili, ako svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom, R₁ i R₂ zajedno predstavljaju n-C₁₋₃-alkilensku skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom,
R₃ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₅-alkilnu skupinu,
25 svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik,

A predstavlja fenil, naftil ili tetrahidronaftilnu skupinu supstituiranu s fluorom, klorom, bromom ili s atomom joda, sa C₁₋₆-alkilom, C₃₋₇-cikloalkilom, fenilom, C₁₋₃-alkoksi, trifluormetilnom ili nitro skupinom, pri čemu gore spomenute monosupstituirane fenilna i naftilna skupina mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom ili atomom broma, ili sa
30 C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom,
naftilu skupinu,
kromansku ili kromensku skupinu u kojoj metilenska skupina može biti zamijenjena s karbonilnom skupinom,

5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu prema potrebi supstituiranu u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili s atomom
35 broma ili sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, dok 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atomom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranom sa C₁₋₃-alkilnom skupinom i kisik ili sumporni atomom ili s jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, dok spomenuti fenil prsten može također biti
40 supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom,
fenilvinilnu skupinu ili

R₁ zajedno s A i ugljikovim atom između njih predstavlja C₅₋₇-cikloalkilidensku skupinu na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma, dok spomenuti fenilni prsten može dodatno biti supstituiran s jednom
45 ili dvije C₁₋₃-alkilne ili C₁₋₃-alkoksi skupine, dok supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, i

B predstavlja fenil, naftil ili heteroarilnu skupinu, od kojih svaka može biti supstituirana s karboksi skupinom, sa skupinu koja se može prevesti in vivo u karboksi skupinu ili skupinu koja ima negativan naboj pod fiziološkim uvjetima,
50 pri čemu gore spomenute fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane
s fluorom, klorom, bromom ili s atomima joda, sa supstituentom iz razreda kojeg čine C₁₋₃-alkil, hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkilsulfoniloksi, fenil-sulfoniloksi, karboksi, C₁₋₃-alkoksikarbonil, formil, C₁₋₃-alkilkarbonil, C₁₋₃-alkilsulfonil, fenilsulfonil, nitro, pirolidino, piperidino, morfolino, N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino, aminosulfonil, C₁₋₃-alkilaminosulfonil ili di-(C₁₋₃-alkil)-aminosulfonilna skupina,

55 s n-C₂₋₃-alkoksi skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,
s amino, N-(C₁₋₃-alkil)-amino, N-(fenil-C₁₋₃-alkil)-amino ili N-(piridil-C₁₋₃-alkil)-amino skupinom u kojoj u svakom slučaju vodikov atom amino skupine može biti supstituiran sa C₁₋₃-alkilsulfonilnom ili fenilsulfonilnom skupinom ili sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, koja može biti supstituirana u položaju 2 do 5 sa C₁₋₃-alkoksi, cijano, amino, C₁₋₃-alkilamino,
60 di-(C₁₋₃-alkil)-amino ili s tetrazolidinom skupinom,

s karbonilnom ili sulfonilnom skupinom supstituiranom s amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, pirolidino,

piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

s imidazolilnom ili pirazolilnom skupinom prema potrebi supstituiranom sa C₁₋₄-alkilnom skupinom, koja može dodatno biti supstituirana sa C₁₋₃-alkilnom, fenilnom, trifluorometilnom ili furilnom skupinom, i
 5 može dodatno biti supstituirana s drugim fluorom, klorom ili atomom broma, s drugom C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom,

i gore spomenute 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a gore spomenute 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atom ili imino skupinom prema potrebi supstituiranom sa C₁₋₃-alkil skupinom i kisik ili sumporni atomom ili jedan ili
 10 dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, dok spomenuti fenilni prsten može biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili s atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, dok gore spomenute 5-člane monocikličke heteroarilne skupine u ugljikovom kosturu mogu dodatno biti supstituirane sa C₁₋₄-alkilnom, trifluor-
 15 metilnom, fenilnom ili furanilnom skupinom i s drugom C₁₋₃-alkilnom skupinom, dok amino i imino skupine spomenute u definiciji gore spomenutih skupina mogu dodatno biti supstituirane sa skupinom koja se može odcijepiti in vivo.

Pod skupinom koja se može prevesti in vivo u karboksi skupinu misli se, na primjer, na hidroksimetilnu skupinu, karboksi skupinu esterificiranu s alkoholom, u kojoj alkoholna skupina ponajprije predstavlja C₁₋₆-alkanol, fenil-C₁₋₃-
 20 alkanol, C₃₋₉-cikloalkanol, dok C₅₋₈-cikloalkanol može dodatno biti supstituiran s jednom ili dvije C₁₋₃-alkilne skupine, C₅₋₈-cikloalkanol u kojem metilenska skupina u položaju 3 ili 4 je zamijenjena s kisikovim atomom ili s imino skupinom prema potrebi supstituiranom sa C₁₋₃-alkilnom, fenil-C₁₋₃-alkilnom, fenil-C₁₋₃-alkoksi-karbonilnom ili C₂₋₆-alkanoilnom skupinu i cikloalkanolnaskupina može dodatno biti supstituirana s jednom ili dvije C₁₋₄-alkilne skupine, C₄₋₇-
 25 cikloalkenol, C₃₋₅-alkenol, fenil-C₃₋₅-alkenol, C₃₋₅-alkinol ili fenil-C₃₋₅-alkinol, pod uvjetom da nijedna veza prema kisikovom atomu ne počinje od ugljikovog atoma koji nosi dvostruku ili trostruku vezu, C₃₋₈-cikloalkil-C₁₋₃-alkanol, bicikloalkanol koji ima ukupno 8 do 10 ugljikovih atoma koji može dodatno biti supstituiran s jednom ili dvije C₁₋₃-alkilne skupine u bicikloalkilnoj skupini, 1,3-dihidro-3-okso-1-izobenzofuranol ili alkohol formule

R_a-CO-O-(R_bCRC)-OH,

u kojoj

R_a predstavlja C₁₋₈-alkil, C₅₋₇-cikloalkil, fenil ili fenil-C₁₋₃-alkilnu skupinu,

R_b predstavlja vodikov atom, C₁₋₃-alkil, C₅₋₇-cikloalkil ili fenilnu skupinu i

RC predstavlja vodikov atom ili C₁₋₃-alkilnu skupinu, sa skupinom koja ima negativan naboj pod fiziološkim uvjetima misli se na karboksi, hidroksisulfonil, fosfono, tetrazol-5-il, fenilkarbonilaminokarbonil, trifluorometil-
 35 karbonilaminokarbonil, C₁₋₆-alkilsulfonilamino, fenil-sulfonilamino, benzilsulfonilamino, trifluorometilsulfonil-amino, C₁₋₆-alkilsulfonilaminokarbonil, fenil sulfonilamino-karbonil, benzilsulfonilaminokarbonil ili perfluor-C₁₋₆-alkilsulfonilaminokarbonilnu skupinu,

i sa skupinom koja se može odcijepiti in vivo od imino ili amino skupine misli se, na primjer, hidroksi skupinu, acilnu skupinu kao što je benzoilna ili piridinolna skupina ili C₁₋₁₆-alkanoilna skupina kao što je formil, acetil, propionil, butanoil, pentanoil ili heksanoilna skupina, aliloksikarbonilna skupina, C₁₋₁₆-alkoksikarbonilna skupinu kao što je metoksikarbonil, etoksikarbonil, propoksikarbonil, izopropoksikarbonil, butoksikarbonil, terc.butoksikarbonil, pentoksikarbonil, heksoksikarbonil, oktiloksikarbonil, noniloksikarbonil, deciloksikarbonil, undeciloksikarbonil, dodeciloksikarbonil ili heksadeciloksikarbonilna skupina, fenil-C₁₋₆-alkoksi-karbonilnu skupinu kao što je
 40 benziloksikarbonil, feniletoksikarbonil ili fenilpropoksi-karbonilna skupina, C₁₋₃-alkilsulfonil-C₂₋₄-alkoksikarbonil, C₁₋₃-alkoksi-C₂₋₄-alkoksi-C₂₋₄-alkoksi-karbonil ili R_a-CO-O-(R_bCRC)-O-CO skupina u kojoj R_a do RC su definirani kao gore.

Osim toga, zasićene alkilne i alkoksi skupine koje sadrže više od 2 ugljikova atoma spomenute u gore datim definicijama također uključuju njihove razgranate izomere, kao što je izopropil, terc.butil, izobutilna skupina, itd.

Predloženi izum se tako odnosi na upotrebu gornjih amida karboksilnih kiselina opće formule I za inhibiciju telomeraze i za proizvodnju odgovarajućih farmaceutskih pripravaka.

Izum se također odnosi na nove amide karboksilnih kiselina gornje opće formule I i njihove soli, posebno njihove fiziološki prihvatljive soli, koje imaju i inhibitorski učinak na telomerazu, na postupke za njihovu proizvodnju, na farmaceutske pripravke koji sadrže te spojeve i na njihovu upotrebu.

U novim amidima karboksilnih kiselina gornje opće formule I

R₁ predstavlja vodikov atom, C₁₋₃-alkilnu ili trifluor-metilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodik, fluor, klor ili atom broma, C₁₋₃-alkil, C₃₋₇-cikloalkil ili C₁₋₃-alkoksi skupinu ili, ako svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom, R₁ i R₂ zajedno tvore n-C₁₋₃-alkilensku skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom

skupinom,

R₃ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₅-alkilnu skupinu,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik,

- 5 A predstavlja fenil, naftil ili tetrahidronaftilnu skupinu supstituiranu s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda, sa C₁₋₆-alkilnom, C₃₋₇-cikloalkilnom, fenilnom, C₁₋₃-alkoksi, cijano, trifluormetilnom ili nitro skupinom, pri čemu gore spomenute monosupstituirane fenilna i naftilna skupina mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom ili s atomom broma, sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom i gore spomenute disupstituirane fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pod uvjetom da

10

A nije fenilna skupina koja je supstituirana s halogenim atomom, s metilnom, pentilnom, C₁₋₃-alkoksi ili fenilnom skupinom ili s dvije C₁₋₃-alkoksi skupine, ako

R₃ predstavlja vodikov atom,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili

- 15 R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu, i

A nije fenilna skupina supstituirana s metilnom ili fenilnom skupinom ako

svaki od R₁ i R₂ predstavlja vodikov atom,

R₃ je vodikov atom,

- 20 R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

naftilnu skupinu,

kromansku ili kromensku skupinu u kojoj metilenska skupina može biti zamijenjena s karbonilnom skupinom,

- 25 5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu prema potrebi supstituiranu u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pri čemu 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atomom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom i kisik ili sumporni atomom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenutu
- 30 monocikličku heteroarilnu skupinu preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenil prsten može također biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma, sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, fenilvinilnu skupinu ili

- R₁ zajedno s A i ugljikovim atomom između njih tvore C₅₋₇-cikloalkilidensku skupinu na koju fenilni prsten može biti
- 35 kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenilni prsten može dodatno biti supstituiran s jednom ili dvije C₁₋₃-alkilne ili C₁₋₃-alkoksi skupine, pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, i

B predstavlja 5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu supstituiranu s karboksi skupinom ili sa skupinom koja se može in vivo prevesti u karboksi skupinu,

- 40 fenilnu ili naftilnu skupinu, od kojih svaka može biti supstituirana s karboksi skupinom, sa skupinom koja se može prevesti u karboksi skupinu in vivo ili sa skupinom koja ima negativan naboj pod fiziološkim uvjetima, pri čemu gore spomenute fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda, sa C₁₋₃-alkilnom, trifluormetilnom, fenilnom, hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkilsulfoniloksi, fenilsulfoniloksi, karboksi, C₁₋₃-alkoksikarbonilnom, formilnom, C₁₋₃-alkil-karbonilnom, C₁₋₃-alkilsulfonilnom, fenilsulfonilnom, nitro, pirolidino,
- 45 piperidino, morfolino, N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino, aminosulfonilnom, C₁₋₃-alkilaminosulfonilnom ili di-(C₁₋₃-alkil)-aminosulfonilnom skupinom,

sa C₁₋₃-alkilnom skupinu koja je supstituirana s hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, amino, C₁₋₄-alkilamino, di-(C₁₋₄-alkil)-amino, C₃₋₇-cikloalkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, piperazino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

50

sa n-C₂₋₃-alkoksi, C₂₋₃-alkenilnom ili C₂₋₃-alkilnilnom skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

- s amino skupinom, s N-(C₁₋₃-alkil)-amino ili N,N-di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom u kojoj alkilna skupina može u
- 55 svakom slučaju biti supstituirana u položaju 2 ili 3 u odnosu prema dušikovom atomu sa C₁₋₃-alkoksi skupinom, s N-fenilamino, N- (fenil-C₁₋₃-alkil)-amino ili N- (piridil-C₁₋₃-alkil)-amino skupinom, pri čemu u svakom slučaju vodikov atom gore spomenutih amino skupina može biti supstituiran sa C₁₋₃-alkilsulfonilnom, fenil-C₁₋₃-alkilsulfonilnom ili fenilsulfonilnom skupinom ili sa C₁₋₇-alkilnom skupinom koja može biti zamijenjena u položaju 2 do 5 sa C₁₋₃-alkoksi, cijano, amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino ili s tetrazolilnom skupinom,

60

s aminokarbonilnom ili C₁₋₃-alkilaminokarbonilnom skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu

sa C₁₋₄-alkilnom skupinom koja može biti supstituirana s vinilnom, etinilnom, fenilnom, piridilnom, imidazolilnom, karboksi ili trifluormetilnom skupinom ili, s izuzetkom položaja 2 u odnosu prema aminokarbonilnom dušikovom atomu, s hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkiltio, amino, C₁₋₃-alkil-amino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, C₁₋₄-alkanoilamino ili C₁₋₅-alkoksikarbonilamino skupinom,

sa C₃₋₇-cikloalkilnom, C₅₋₉-azabikloalkilnom, fenilnom, piridilnom, C₁₋₃-alkoksi ili di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

sa C₁₋₃-alkilnom skupinom koja je supstituirana s piperidin-3-il ili piperidin-4-il skupinom prema potrebi supstituiranom u položaju 1 sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₅-alkoksikarbonilnom skupinom, ili

s amino, C₁₋₃-alkilainino ili fenil-C₁₋₃-alkilamino skupinom prema potrebi supstituiranom na amino dušikovom atomu sa C₁₋₄-alkanoilnom, C₁₋₅-alkoksikarbonilnom, benzoilnom, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

s karbonilnom skupinom supstituiranom s pirolidino, pirolino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

sa sulfonilnom skupinom supstituiranom s amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

s amino ili N-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu sa skupinom iz niza kojeg čine aminokarbonil, C₁₋₃-alkil-aminokarbonil, fenil-C₁₋₃-alkilaminokarbonil, fenilaminokarbonil, fenoksifenil-aminokarbonil, piridilaminokarbonil, pirolidinokarbonil, piperidinokarbonil, morfolinokarbonil ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazinokarbonilna skupina, pri čemu dodatno bilo koji vodikov atom jedne od gore spomenute prisutne aminokarbonilne skupine može biti supstituiran sa C₁₋₃-alkilnom skupinom,

s 5-ili 6-članom heteroarilnom skupinom,

s dihidro-oksazolidinom, dihidro-imidazolidinom, 2-okso-pirolidino, 2-okso-piperidino ili 2-okso-heksametilenimino skupinom na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma,

s etinilnom skupinom supstituiranom s fenilom, hidroksimetilom ili dimetilamino skupinom, pri čemu dodatno, gore spomenute mono- ili disupstituirane fenilne skupine mogu biti supstituirane s drugim fluorom, klorom ili atomom broma ili s jednom ili dvije druge C₁₋₃-alkilne ili C₁₋₃-alkoksi skupine i dvije C₁₋₃-alkoksi skupine u o položaju mogu biti zamijenjene s metilendioksi skupinom,

posebno,

R₁ predstavlja vodikov atom, C₁₋₃-alkilnu ili trifluor-metilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodik, fluor, klor ili atomom broma, C₁₋₃-alkil, C₃₋₇-cikloalkil ili C₁₋₃-alkoksi skupinu ili, ako svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom, R₁ i R₂ zajedno tvore n-C₁₋₃-alkilenaku skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnu skupinu,

R₃ je vodikov atom ili C₁₋₅-alkilna skupina,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik,

A je fenil, naftil ili tetrahidronaftilna skupina supstituirana s fluorom, klorom, bromom ili s atomom joda ili sa C₁₋₃-alkilom, C₃₋₇-cikloalkilom, fenilom, C₁₋₃-alkoksi, trifluormetilom ili nitro skupinom, pri čemu gore spomenute monosupstituirane fenilna i naftilna skupina mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pod uvjetom da

A ne predstavlja fenilnu skupinu koja je supstituirana s halogenim atomom, s metilom, pentilom, C₁₋₃-alkoksi ili fenilnom skupinom ili s dvije C₁₋₃-alkoksi skupine ako

R₃ predstavlja vodikov atom,

svaki od R₅ i R₅ predstavlja vodikov atom ili

R₄ i R₅ zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik i

B je karboksifenilna ili metoksikarbonilfenilna skupina, i

A ne predstavlja fenilnu skupinu koja je supstituirana s metilnom ili fenilnom skupinom ako

svaki od R₁ i R₂ predstavlja vodikov atom,

R₃ je vodikov atom,

R₄ i R₅ zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik i

B je karboksifenilna ili metoksikarbonilfenilna skupina,

naftilna skupina,

kromanska ili kromenska skupina u kojoj metilenska skupina može biti zamijenjena s karbonilnom skupinom,

5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu prema potrebi supstituiranu u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pri 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom i kisik ili sumporni atom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenilni prsten može također biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma, sa C₁₋₃-alkilom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, fenilvinilnu skupinu ili

R₁ zajedno s A i ugljikovim atomom između njih tvore C₅₋₇-cikloalkilidensku skupinu na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma, dok spomenuti fenilni prsten može dodatno biti supstituiran s jednim ili dva C₁₋₃-alkila ili C₁₋₃-alkoksi skupine, pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, i

B je fenilna, naftilna ili heteroarilna skupinu, od kojih svaka može biti supstituirana s karboksi skupinom, sa skupinom koja se može biti prevesti u karboksi skupinu in vivo ili sa skupinom koja ima negativana naboj pod fiziološkim uvjetima, pri čemu gore spomenute fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom, bromom ili s atomom joda,

sa C₁₋₃-alkilnom, hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkil-sulfoniloksi, fenilsulfoniloksi, karboksi, C₁₋₃-alkoksi-karbonilnom, formilnom, C₁₋₃-alkilkarbonilnom, C₁₋₃-alkil-sulfonilnom, fenilsulfonilnom, nitro, pirolidino, piperidino, morfolino, N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino, amino-sulfonilnom, C₁₋₃-alkilamino-sulfonil ili di-(C₁₋₃-alkil)-aminosulfonilnom skupinom, sa n-C₂₋₃-alkoksi, C₂₋₃-alkenilnom ili C₂₋₃-alkinilnom skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s amino, N-(C₁₋₃-alkil)-amino, N-(fenil-C₁₋₃-alkil)-amino ili N-(piridil-C₁₋₃-alkil)-amino skupinom u kojoj u svakom slučaju vodikov atom amino skupine može biti supstituiran sa C₁₋₃-alkilsulfonilnom ili fenilsulfonilnom skupinom ili sa C₁₋₇-alkilnom skupinom koja može biti supstituirana u položaju 2 do 5 sa C₁₋₃-alkoksi, cijano, amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino ili tetrazolilnom skupinom,

s karbonilnom ili sulfonilnom skupinom supstituiranom s amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

s imidazolilnom ili pirazolilnom skupinom prema potrebi supstituiranom sa C₁₋₄-alkilnom skupinom, koja može dodatno biti supstituirana sa C₁₋₃-alkilnom, fenilnom, trifluormetilnom ili furilnom skupinom, i dodatno može biti supstituirana s drugim fluorom, klorom ili atomom broma ili s drugom C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom,

i gore spomenute 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a gore spomenute 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu taj fenilni prsten prema potrebi može biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pri čemu gore spomenute 5-člane monocikličke heteroarilne skupine u ugljikovom kosturu mogu dodatno biti supstituirane sa C₁₋₄-alkilnom, trifluormetilnom, fenilnom ili furanilnom skupinom i s drugom C₁₋₃-alkilnom skupinom, i amino i imino skupine spomenute u definiciji gore spomenutih skupina mogu dodatno biti supstituirane sa skupinom koja se može odcijepiti in vivo, njihovi izomeri i njihove soli.

Prednosni spojevi gornje opće formule I jesu oni u kojima

B i R₂ do R₅ su definirani kao gore,

R₁ je vodikov atom ili C₁₋₃-alkilna skupina i

A je fenil, naftil ili tetrahidronaftilna skupina supstituirana s fluorom, klorom, bromom ili s atomom joda ili sa C₁₋₆-alkilom, C₃₋₇-cikloalkilom, fenilom, C₁₋₃-alkoksi, trifluormetilom ili nitro skupinom, pri čemu gore spomenute monosupstituirane fenilna i naftilna skupina mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C₁₋₃-alkil ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pod uvjetom da

A nije fenilna skupina koja može biti mono- ili disupstituirana s halogenim atomom, C₁₋₄-alkilom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, u kojoj supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, i nije 4-bifenilna ili pentilfenilna skupina ako svaki od R₁ i R₂ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₄-alkilnu skupinu,

R₃ je vodikov atom,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili R₄ i R₅ zajedno predstavlja drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu, naftilnu skupinu, kromansku ili kromensku skupinu u

kojoj metilenska skupinu može biti zamijenjena s karbonilnom skupinom,

5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu prema potrebi supstituiranu u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pri čemu 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom i kisik ili sumporni atom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenil prsten može također biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₄-alkoksi skupinom, i njihovi izomeri i njihove soli.

Posebno prednosni novi spojevi gornje opće formule I su oni u kojoj

R₁ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₃-alkilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodikov atom ili metilnu skupinu ili, ako svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom, R₁ i R₂ zajedno tvore metilenski most,

R₃ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₅-alkilnu skupinu,

R₄ i R₅ zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik,

A je fenilna skupina supstituirana s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda ili sa C₁₋₅-alkilom, cikloheksilom, fenilom, metoksi, cijano ili trifluormetilnom skupinom,

fenilna skupina supstituirana s fluorom, klorom ili atomom broma, s metilnom ili metoksi skupinom, pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, ili

C₁₋₃-alkilfenilnu skupinu, koja je disupstituirana s fluorom, klorom ili atomom broma, pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, pod uvjetom da

A nije fenilna skupina koja je supstituirana s halogenim atomom, s metilom, pentilom, C₁₋₃-alkoksi ili fenilnom skupinom ili s dvije C₁₋₃-alkoksi skupine ako

R₃ predstavlja vodikov atom,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

i A nije fenilna skupina koja je supstituirana s metilnom ili fenilnom skupinom ako

svaki od R₁ i R₁ predstavlja vodikov atom, R₃ predstavlja vodikov atom,

R₄ i R₅ zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

naftilnu skupinu prema potrebi supstituiranu s fluorom, klorom ili atomom broma ili s metilnom ili metoksi skupinom, tetrahidronaftilnu skupinu,

kromensku skupinu u kojoj je metilenska skupina zamijenjena s karbonilnom skupinom,

piridilnu, benzofurilnu, benzotienilnu, kinolilnu ili izokinolilnu skupinu prema potrebi supstituiranu s metilnom skupinom i

B predstavlja cikloheksil, trimetoksifenil, metilen-dioksifenil, naftil, piridil, tienil, pirazolil, kinolil ili izokinolilnu skupinu supstituiranu s karboksi skupinom, fenilnu skupinu supstituiranu s karboksi, metoksi-karbonilom, etoksikarbonilom, hidroksimetilom, sulfo, tetrazolilom, metilsulfonilaminokarbonilnom ili fenil-sulfonilaminokarbonilnom skupinom, koja može dodatno biti supstituirana

s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda,

s metilom, trifluormetilom, fenilom, hidroksimetilom, hidroksi, metoksi, metilsulfoniloksi, 2-dimetilaminoetoksi, karboksi, nitro, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, aminosulfonilom, pirolidino, piperidino ili morfolino skupinom, s metilnom skupinom koja je supstituirana s amino,

C₁₋₃-alkilamino, ciklopentilamino, pirolidino ili piperidino skupinom,

s amino, N-metil-amino ili N-(2-metoksi-etil)-amino skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu

sa C₁₋₇-alkilnom ili fenilnom skupinom,

s etilnom skupinom koja je supstituirana u položaju 1 ili 2 s fenilnom ili piridilnom skupinom,

sa C₂₋₄-alkilnom skupinom koja je terminalno supstituirana s metoksi, cijano, dimetilamino ili tetrazolilnom skupinom,

s acetilnom, benzoilnom, C₁₋₅-alkoksikarbonilnom, aminokarbonilnom ili metilaminokarbonilnom skupinu, pri čemu aminokarbonilna skupina gore spomenutih skupina može u svakom slučaju dodatno biti supstituirana sa C₁₋₃-alkilnom skupinom koja je prema potrebi supstituirana s fenilom, s fenilnom, fenoksifenilnom ili piridilnom skupinom,

s metilsulfonilnom, fenilsulfonilnom ili s benzil-sulfonilnom skupinom,

s aminokarbonilnom ili metilaminokarbonilnom skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu

sa C₁₋₄-alkilom, C₃₋₆-cikloalkilom, fenilom, benzilom, piridilom, piridilmetilom ili metoksi skupinom,

s metilnom skupinom koja je supstituirana s vinilom, etinilom, trifluorometilom, C₇₋₉-azabikloalkilom, karboksi ili imidazolilnom skupinom ili s piperidin-4-ilnom skupinom prema potrebi supstituiranom u 1 položaju s metilom ili sa C₁₋₅-alkoksi i karbonilnom skupinom,

sa C₂₋₃-alkilnom skupinom ravnog ili razgranatog lanca koja je supstituirana u položaju 2 ili 3 s hidroksi, metoksi, metiltilo, amino, acetilamino, C₁₋₅-alkoksikarbonil-amino, karboksi, C₁₋₅-alkoksikarbonilnom ili dimetilamino skupinom,

s pirolidino, piperidino, morfolino, 4-metil-piperazino, amino ili metilamino skupinom, pri čemu svaka od gore spomenutih amino i metilamino skupina može dodatno biti supstituirana na amino dušikovom atomu s metilom, acetilom, benzoilom ili C₁₋₅-alkoksikarbonilnom skupinom,

s dihidrooksazolilnom, dihidroimidazolilnom, 2-okso-pirolidino, 2-okso-piperidino ili 2-oksoheksametilenimino skupinom na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma,

s imidazolilnom ili 4-metil-imidazolilnom skupinom prema potrebi supstituiranom s metilnom, etilnom ili fenilnom skupinom, na koju fenilni prsten može dodatno biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma,

pirazolilnu skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₄-alkilnom ili furanilnom skupinom, koja može dodatno biti supstituirana s metilnom ili trifluorometilnom skupinom,

s etinilnom skupinom supstituiranom s fenilnom, hidroksimetilnom ili dimetilamino skupinom, pri čemu dodatno gore spomenute mono- ili disupstituirane fenilne skupine mogu biti supstituirane s drugim fluorom, klorom ili atomom broma ili s jednom ili dvije druge metilne ili metoksi skupine, posebno oni spojevi u kojima

R₁ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₃-alkilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodikov atom ili R₁ i R₂ zajedno predstavljaju metilensku skupinu, ako svaki od R₄ i R istovremeno predstavlja vodikov atom,

R₃ predstavlja vodikov atom,

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik,

A predstavlja fenil ili naftilnu skupinu mono- ili disupstituiranu s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda ili sa C₁₋₆-alkilom, C₃₋₇-cikloalkilom ili trifluorometilnom skupinom, pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, pod uvjetom da

A nije fenilna skupina koja može biti mono- ili di-supstituirana s halogenim atomom ili sa C₁₋₄-alkilnim skupinama, u kojoj supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, i nije 4-bifenilna ili pentilfenilna skupina ako

R₁ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₃-alkilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodikov atom,

R₃ predstavlja vodikov atom,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

naftilnu skupinu,

kromensku skupinu u kojoj je metilenska skupina zamijenjena s karbonilnom skupinom,

benzotienilnu skupinu i

B predstavlja fenil, naftil, tienil ili piridinilnu skupinu, od kojih je svaka supstituirana s karboksi skupinom, pri čemu gore spomenute fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane

s fluorom, klorom ili s atomom broma,

sa C₁₋₃-alkilom, hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkil-sulfoniloksi, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(d₃-alkil)-piperazino skupinom,

sa n-C₂₋₃-alkoksi, C₂₋₃-alkenilnom ili C₂₋₃-alkinilnom skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s N-metil-N- (n-C₂₋₃-alkil)-amino skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s imidazolilnom ili pirazolilnom skupinom prema potrebi supstituiranom sa C₁₋₄-alkilnom skupinom,

sa C₁₋₄-alkilaminokarbonilnom, N-(piridinilmetil)-aminokarbonilnom, pirolidinoaminokarbonilnom ili piperidinoaminokarbonilnom skupinom i

dodatno može biti supstituirana s drugim atomom fluora, s drugom C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, njihovi izomeri i njihove soli.

Najveću posebnu prednost daje se onim spojevima opće formule I u kojoj

R₁ predstavlja metilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodikov atom,

R₃ predstavlja vodikov atom,

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik,

A predstavlja fenilnu skupinu supstituiranu s dva klora ili atoma broma ili s atomom klora i atomom broma, naftil, 2-okso-kromen ili benzotienilnu skupinu, pod uvjetom da

A nije fenilna skupina disupstituirana s halogenim atomima ako

R₁ predstavlja metilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodikov atom,

R₃ predstavlja vodikov atom,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili

5 R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

i B predstavlja 2-karboksi-fenil, 2-karboksi-tienil ili 2-karboksi-piridinilnu skupinu, pri čemu gore spomenuta 2-karboksi-fenilna skupina može dodatno biti supstituirana u fenilnoj jezgri s fluorom, klorom ili atomom broma,

10 sa C₁₋₃-alkilom, hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkil-sulfoniloksi ili morfolino skupinom,

sa n-C₂₋₃-alkoksi skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s N-metil-N-(n-C₂₋₃-alkil)-amino skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s imidazolilnom ili pirazolilnom skupinom prema potrebi supstituiranom sa C₁₋₄-alkilnom skupinom,

15 sa C₁₋₄-alkilaminokarbonilnom, N-(piridinilmetil)-aminokarbonilnom, pirolidinoaminokarbonilnom ili piperidinoaminokarbonilnom skupinom i dodatno može biti supstituirana s drugim atomom fluora ili s drugom metoksi skupinom, njihovim izomerima i njihovim solima.

Slijedeći spojevi navode se kao primjeri posebno prednosnih spojeva:

(1) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid,

20 (2) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid,

(3) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid,

(4) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-difluor-fenil)-amid,

(5) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-fluor-fenil)-amid,

(6) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metoksi-5-metil-fenil)-amid,

25 (7) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(morfolin-4-il)-fenil]-amid,

(8) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-dimetilamino-fenil)-amid,

(9) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-hidroksi-fenil)-amid,

(10) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(3-karboksitiofen-4-il)-amid,

(11) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(imidazol-1-il)-fenil]-amid,

30 (12) trans-3-(2-okso-2H-kromen-3-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid,

(13) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(imidazol-1-il)-5-fluor-fenil]-amid,

(14) trans-3-(benzotiofen-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid,

(15) trans-3-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metansulfoniloksi-fenil)-amid,

(16) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(2-N,N-dimetilamino-etiloksi)-fenil]-amid,

35 (17) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(4-karboksi-piridin-3-il)-amid,

(18) trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid,

(19) trans-3-(3-klor-4-bromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid,

(20) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-metil-fenil)-amid,

(21) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-fluor-fenil)-amid,

40 (22) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(propilaminokarbonil)-fenil]-amid,

(23) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(pirolidin-1-il-aminokarbonil)-fenil]-amid,

(24) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-(piridin-3-il-metil)-aminokarbonil)-fenil]-amid,

(25) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-kloro-fenil)-amid i njihove soli.

45 Amidi karboksilnih kiselina gornje opće formule I mogu se dobiti, na primjer, slijedećim metodama koje su kao takove poznate:

a) aciliranjem amina opće formule



u kojoj

50 R₃ i B su definirani kao gore, s karboksilnom kiselinom opće formule

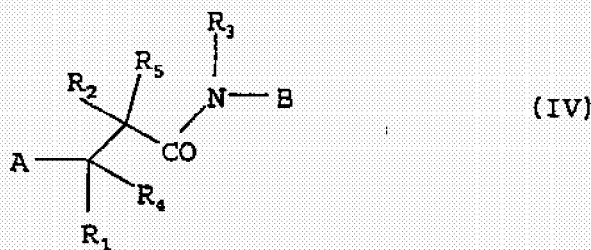


u kojoj

R₁, R₂, R₄, R₅ i A su definirani kao gore, ili s njezinim reaktivnim derivatima.

- 5 Aciliranje se obično provodi s odgovarajućim halogenidom ili anhidridom u otapalu kao što je metilen klorid, kloroform, tetraklorugljik, eter, tetrahidrofuran, dioksan, benzen, toluen, acetonitril ili sulfolan, prema potrebi u prisutnosti anorganske ili organske baze kao što je trietilamin, N-etil-diizopropilamin, N-metil-morfolin ili piridin pri temperaturama između -20 i 200°C, ali ponajprije pri temperaturama između -10 i 160°C.
- 10 Međutim, aciliranje se može također provesti sa slobodnom kiselinom, prema potrebi u prisutnosti sredstva za aktiviranje kiseline ili sredstva za dehidratiranje, npr. u prisutnosti izobutil kloroformata, tionil klorida, trimetilklorsilana, klorovodika, sumporne kiseline, metan-sulfonske kiseline, p-toluensulfonske kiseline, fosfornog triklorida, fosfornog pentoksida, N,N'-dicikloheksil-karbodiimida, N,N'-dicikloheksil-karbodiimid/N-hidroksi-sukcinimida ili 1-hidroksi-benzotriazola, N,N'-karbonildi-imidazola ili N,N'-tionildiimidazola ili tri-fenilfosfin/
- 15 tetraklorugljika, pri temperaturama između -20 i 200°C, ali ponajprije pri temperaturama između -10 i 160°C.

b) Da bi se proizveo amid karboksilne kiseline opće formula I koji sadrži karboksi skupinu: spoj opće formule



u kojoj

R₁ do R₅, A i B su definirani kao gore, pod uvjetom da A ili B ili A i B sadrže skupinu koju se može se prevesti u karboksi skupinu, prevede se u spoj opće formule I koja sadrži karboksi skupinu.

- 25 Primjeri skupina koje se mogu prevesti u karboksi skupinu uključuju karboksilne skupine zaštićene sa zaštitnim skupinama, kao što su njihovi funkcionalni derivati, npr. nesupstituirani ili supstituirani amidi, esteri, tioesteri, trimetilsililesteri, ortoesteri ili njihovi imino esteri, koji se obično prevode u karboksilnu skupinu hidrolitom, njihovi esteri s tercijarnim alkoholima, npr. terc-butil ester, koji se obično prevode u karboksilnu skupinu reakcijom s kiselinom ili termolizom, i njihovi esteri s arkanolima, npr. benzil ester, koji se obično prevode u karboksilnu skupinu hidrolizom.

- 30 Hidrolizu se obično provodi u prisutnosti kiseline kao što je solna kiselina, sumporna kiselina, fosforna kiselina, octena kiselina, trikloroctena kiselina, trifluoroctena kiselina ili njihove mješavine ili u prisutnosti baze kao što je litijev hidroksid, natrijev hidroksid ili kalijev hidroksid u prikladnom otapalu kao što je voda, voda/metanol, voda/etanol, voda/izopropanol, metanol, etanol, voda/tetrahidrofuran ili voda/dioksan pri temperaturama između -10 i 120°C, npr. pri
- 35 temperaturama između sobne temperature i temperature vrelišta reakcijske smjese.

- Pretvorbu terc-butilne ili terc-butiloksikarbonilne skupine u karboksi skupinu također se može provesti reakcijom s kiselinom kao što je trifluoroctena kiselina, mravlja kiselina, p-toluensulfonska kiselina, sumporna kiselina, solna kiselina, fosforna kiselina ili polifosforna kiselina prema potrebi u inernom otapalu kao što je metilen klorid, kloroform, benzen, toluen, dietil eter, tetrahidrofuran ili dioksan, ponajprije pri temperaturama između -10 i 120°C, npr. pri
- 40 temperaturama između 0 i 60°C, ili toplinski, prema potrebi u inernom otapalu kao što je metilen klorid, kloroform, benzen, toluen, tetrahidrofuran ili dioksan i ponajprije u prisutnosti katalitičke količine kiseline kao što je p-toluensulfonska kiselina, sumporna kiselina, fosforna kiselina ili polifosforna kiselina, ponajprije pri temperaturi vrelišta upotrijebljenog otapala, npr. pri temperaturama između 40 i 120°C.

Pretvorbu benziloksi ili benziloksikarbonilne skupine u karboksi skupinu može se također provesti hidrogenolitički u prisutnosti katalizatora za hidrogeniranje kao što je paladij/ugljen u prikladnom otapalu kao što je metanol, etanol, etanol/voda, ledena octena kiselina, etil acetat, dioksan ili dimetilformamid, ponajprije pri temperaturama između 0 i 50°C, npr. pri sobnoj temperaturi, i pod tlakom vodika od 1 do 5 bara.

Ako se prema izumu dobije spoj opće formule I koji sadrži hidroksi skupinu, on se može biti prevesti u odgovarajući sulfoniloksi spoj pomoću sulfonil halida, ili ako se dobije spoj opće formule I koji sadrži cijano skupinu, on se može prevesti pomoću hidrazinske kiseline u odgovarajući tetrazolilni spoj, ili ako se dobije spoj opće formule I koji sadrži amino ili imino skupinu s bazičnim vodikovim atomom, on se može prevesti aciliranjem ili sulfoniliranjem u odgovarajući acilirani spoj ili u odgovarajući predlijek spoja, ili ako se dobije spoj opće formule I koji sadrži karboksi skupinu, on se može prevesti u spoj koji sadrži skupinu koju se može prevesti u karboksi skupina in vivo, ili ako se dobije spoj opće formule I koji sadrži jednu ili dvije karboksi skupine, on se može prevesti redukcijom s kompleksom metalnog hidrida u spoj koji sadrži jednu ili dvije hidroksimetilne skupine.

Slijedeće sulfoniliranje se obično provodi s odgovarajućim halidom u otapalu kao što je metilen klorid, kloroform, tetraklorugljik, eter, tetrahidrofuran, dioksan, benzen, toluen, acetonitril ili sulfolan, prema potrebi u prisutnosti anorganske ili organske baze kao što je trietilamin, N-etil-diizopropilamin, N-metil-morfolin ili piridin pri temperaturama između -20 i 200°C, ali ponajprije pri temperaturama između -10 i 160°C.

Slijedeća priprava spoja opće formule I koji sadrži tetrazole skupina provodi se ponajprije u otapalu kao što je benzen, toluen ili dimetilformamid pri temperaturama između 80 i 150°C, ponajprije između 120 i 130°C. Potrebna hidrazonska kiselina se obično oslobađa tijekom reakcije iz azida alkalijskog metala, npr. iz natrijevog azida, u prisutnosti slabe kiseline kao što je amonijev klorid. Reakcija može također provesti s drugom soli ili derivatom hidrazoske kiseline, ponajprije s aluminijskim azidom ili tributil kositrenim azidom, i tetrazolni spoj dobiven na taj način se prema potrebi oslobodi iz soli koja se nalazi u reakcijskoj smjesi s tako da se zakiseli s razrijeđenom kiselinom kao što je 2N solna kiselina ili 2N sumporna kiselina.

Slijedeće aciliranje ili sulfoniliranje ili slijedeća pretvorba u odgovarajući predlijek spoja provodi se ponajprije s odgovarajućim kiselinskim halidom u otapalu kao što je metilen klorid, kloroform, tetraklorugljik, eter, tetrahidrofuran, dioksan, benzen, toluen, aceto-nitril ili sulfolan, prema potrebi u prisutnosti anorganske ili organske baze kao što je trietilamin, N-etildiizopropilamin, N-metil-morfolin ili piridin pri temperaturama između -20 i 200°C, ali ponajprije pri temperaturama između -10 i 160°C.

Slijedeću pretvorbu karboksi skupine u skupinu koja se može prevesti u karboksi skupinu in vivo provodi se ponajprije esterifikacijom s odgovarajućim alkoholom ili alkiliranjem karboksi skupine. Esterifikaciju se obično provodi u otapalu ili u mješavini otapala kao što je metilen klorid, benzen, toluen, klorbenzen, tetrahidro-furan, benzen/tetrahidrofuran ili dioksan, ali ponajprije u suvišku alkoholnog reaktanta u prisutnosti sredstva za dehidrataciju, npr. u prisutnosti solne kiseline, sumporne kiseline, izobutil klorformata, tionil klorida, trimetil-klorsilan/solne kiseline, sumporne kiseline, metansulfonske kiseline, p-toluensulfonske kiseline, fosfornog triklorida, fosfornog pentoksida, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronijevog tetrafluorborata, N,N'-dicikloheksil-karbodiimida, N, N'-dicikloheksilkarbodiimid/N-hidroksi-sukcinimida, N,N'-karbonildiimidazola ili N,N'-tionildi-imidazola, trifenilfosfin/tetraklorugljika ili trifenilfosfin/dietilazodikarboksilata, prema potrebi u prisutnosti baze kao što je kalijev karbonat, N-etil-diizopropilamin ili N,N-dimetilaminopiridin, obično pri temperaturama između 0 i 150°C, ponajprije pri temperaturama između 0 i 80°C, i alkiliranje se obično provodi s odgovarajućim halidom u otapalu kao što je metilen klorid, tetrahidro-furan, dioksan, dimetilsulfoksid, dimetil formamid ili aceton, prema potrebi u prisutnosti sredstva za ubrzavanje reakcije kao što je natrijev ili kalijev jodid i ponajprije u prisutnosti baze kao što je natrijev karbonat ili kalijev karbonat ili u prisutnosti tercijarne organske baze kao što je N-etil-diizopropilamin ili N-metil-morfolin, koji može istovremeno poslužiti kao otapalo, ili prema potrebi u prisutnosti srebro karbonata ili srebro oksida pri temperaturama između -30 i 100°C, ali ponajprije pri temperaturama između -10 i 80°C.

Slijedeću redukciju se povoljno provodi u prisutnosti kompleksnog metalnog hidrida kao što je litij aluminijev hidrid ili litij trietil borhidrid u otapalu kao što je tetrahidrofuran, obično pri temperaturi vrelišta upotrijebljenog otapala.

U gore opisanim reakcijama, sve prisutne reaktivne skupine kao što je hidroksi, karboksi, amino, alkilamino ili imino skupina mogu se zaštititi tijekom reakcija s uobičajenim zaštitnim skupinama koje se ponovno odcjepljuju nakon reakcija.

Na primjer, zaštitna skupina za hidroksi skupinu može biti trimetilsilil, acetil, benzoil, metil, etil, terc-butil, tritil, benzil

ili tetrahidropiranična skupina, zaštitna skupina za karboksni skupinu može biti trimetilsilil, metil, etil, terc-butil, benzil ili tetrahidropiranična skupina i zaštitna skupina za amino, alkilamino ili imino skupinu može biti formil, acetyl, trifluor-acetyl, etoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, benziloksi-karbonil, benzil, metoksibenzil ili 2,4-dimetoksibenzilna skupina i dodatno, za amino skupinu, ftalilna skupina.

Zatim se svaku upotrijebljenu zaštitnu skupinu prema potrebi odcjepljuje na primjer hidrolizom u vodenom otapalu, npr. u vodi, izopropanol/vodi, octena kiselina/vodi, tetrahidrofuran/vodi ili dioksan/vodi, u prisutnosti kiseline kao što je trifluorocetna kiselina, solna kiselina ili sumporna kiselina ili u prisutnosti baze alkalijskog metala kao što je natrijev hidroksid ili kalijev hidroksid ili aprotinski, npr. u prisutnosti jod-trimetilsilana, pri temperaturama između 0 i 120°C, ponajprije pri temperaturama između 10 i 100°C.

Međutim, benzilnu, metoksibenzilnu ili benziloksi-karbonilnu skupinu se odcjepljuje, na primjer hidrogenolitički, npr. s vodikom u prisutnosti katalizatora kao što je paladij/ugljen u prikladnom otapalu kao što je metanol, etanol, etil acetat ili ledena octena kiselina, prema potrebi s dodatkom kiseline kao što je solna kiselina pri temperaturama između 0 i 100°C, ali ponajprije pri temperaturama između 20 i 60°C, i pod tlakom vodika od 1 do 7 bara, ali ponajprije 3 do 5 bara. Međutim, 2,4-dimetoksi-benzilna skupina se odcjepljuje ponajprije u trifluor-octenoj kiselini u prisutnosti anisola.

terc-butil ili tert-butiloksikarbonilnu skupinu se povoljno odcjepljuje reakcijom s kiselinom kao što je trifluorocetna kiselina ili solna kiselina ili reakcijom s jodtrimetilsilanom prema potrebi upotrebom otapala kao što je metilen klorid, dioksan, metanol ili dietil eter.

Trifluoracetilnu skupinu se odcjepljuje povoljno reakcijom s kiselinom kao što je solna kiselina, prema potrebi u prisutnosti otapala kao što je octena kiselina pri temperaturama između 50 i 120°C ili reakcijom s otopinom natrijevog hidroksida prema potrebi u prisutnosti otapala kao što je tetrahidrofuran pri temperaturama između 0 i 50°C.

Ftalilnu skupinu se povoljno odcjepljuje u prisutnosti hidrazina ili primarnog amina kao što je metilamin, etilamin ili n-butilamin u otapalu kao što je metanol, etanol, izopropanol, toluen/voda ili dioksan pri temperaturama između 20 i 50°C.

Spojevi opće formule II do IV upotrijebljeni kao polazni materijali su u nekim slučajevima poznati iz literature, a mogu se također proizvesti metodama koje su poznate iz literature (vidi na primjer Fulton et al. u J. Chem. Soc. 1939, str. 200, S. Sano et al. u Chem. Commun. 6, str. 539 (1997) i D.H. Klaubert et al., u J. Med. Chem. 24, 742-748 (1981)). Osim toga, dobiveni spojevi opće formule I mogu se rastaviti na njihove enantiomere i/ili diastereomere, kako je gore opisano. Tako, na primjer, spojevi s najmanje jednim optički aktivnim ugljikovim atomom mogu se rastaviti na njihove enantiomere.

Tako, na primjer, dobiveni spojevi opće formule I koji nastaju kao racemati mogu se rastaviti poznatim metodama (vidi Allinger N.L. i Eliel E. L. u "Topics in Stereochemistry", sv. 6, Wiley Interscience, 1971) na njihove optičke enantiomere i spojevi opće formule I s najmanje 2 stereogena središta mogu se rastaviti na njihove diastereomere na osnovi njihovih fizičko-kemijskih razlika primjenom poznatih metoda, npr. kromatografijom i/ili frakcijskom kristalizacijom, i, ako se ovi spojevi dobiju u racemičnom obliku, oni se zatim mogu rastaviti na enantiomere kako je gore spomenuto.

Osim toga, dobiveni spojevi formule I mogu se prevesti u njihove soli, posebno za farmaceutsku upotrebu u fiziološki prihvatljive soli s anorganskim ili organskim kiselinama. Kiseline koje se mogu upotrijebiti u tu svrhu uključuju na primjer solnu kiselinu, bromovodičnu kiselinu, sumpornu kiselinu, metansulfonsku kiselinu, fosforu kiselinu, fumarnu kiselinu, sućinsku kiselinu, mliječnu kiselinu, limunsku kiselinu, vinsku kiselinu ili maleinsku kiselinu.

Osim toga, ako novi spojevi formule I sadrže kiselinsku skupinu kao što je karboksni skupina, oni se zatim mogu po želji prevesti u njihove soli s anorganskim ili organskim bazama, posebno za farmaceutsku upotrebu u njihove fiziološki podnošljive soli. Prikladne baze za tu svrhu uključuju na primjer natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, arginin, cikloheksilamin, etanolamin, dietanol-amin i trietanolamin.

Kako je već gore spomenuto, amidi karboksilnih kiselina opće formule I i njihove soli, posebno njihove fiziološki prihvatljive soli djeluju inhibicijski na telomerazu.

Inhibicijski učinak amida karboksilnih kiselina opće formule I na telomerazu istražen je kako slijedi:

MATERIJALI I METODE

1. Priprava nuklearnih ekstrakata iz stanica HeLa

Nuklearni ekstrakti su proizvedeni kako je opisao Dignam (Dignam et al. u Nucleic Acids Res. 11, 1475-1489 (1983)).

Svi stupnjevi su provedeni pri 4°C, čitava oprema i otopine su prethodno ohlađene na 4°C. Najmanje 1×10^9 stanica HeLa-33 izraslih u suspenziji za kulture (ATCC kataloški broj CCL-2,2) su skupljene centrifugiranjem 5 minuta pri 1000 x g i isprane jednom s PBS puferom (140 mM KCl; 2,7 mM KCl; 8,1 mM Na_2HPO_4 ; 1,5 mM KH_2PO_4). Kad je utvrđen volumen, stanice su suspendirane u peterostrukom volumenu hipotoničnog pufera (10 mM HEPES/KOH, pH 7,8; 10 mM KCl, 1,5 mM MgCl_2) i zatim su ostavljene 10 minuta pri 4°C. Nakon centrifugiranja 5 minuta pri 1000 x g stanični talog je suspendiran u dvostrukom volumenu hipotoničnog pufera u prisutnosti 1 mM DTE i 1 mM PMSF i izlomljene su s homogenizerom Dounce. Homogenizirani materijal je napravljen izotoničnim s 0,1 volumena deseterostrukog pufera otopine soli (300 mM HEPES/KOH, pH 7,8; 1,4 M KCl; 30 mM MgCl_2). Stanične jezgre su odvojene od sastojaka citoplazme centrifugiranjem i zatim su suspendirane u dvostrukom volumenu pufera za ekstrakciju jezgri (20 mM HEPES/KOH, pH 7,9; 420 mM KCl; 1,5 mM MgCl_2 ; 0,2 mM EDTA; 0,5 mM DTE; 25% glicerola). Jezgre su izlomljene upotrebom homogenizatora Dounce i inkubirane 30 minuta pri 4°C uz lagano miješanje.

Svi netopivi sastojci su odstranjeni centrifugiranjem 30 minuta pri 10.000 okr./min (rotor SS-34). Zatim je ekstrakt jezgri dijaliziran 4-5 sati prema puferu AM-100 (20 mM tris/HCl, pH 7,9; 100 mM KCl; 0,1 mM EDTA; 0,5 mM DTE; 20% glicerol). Dobiveni ekstrakti jezgri su smrznuti u tekućem dušiku i pohranjeni pri -80°C.

2. Ispitivanje telomeraze

Djelovanje telomeraze u ekstraktima jezgara stanica HeLa određeno je metodom koju je opisao Morin (Morin u Celi 59, 521-529 (1989)). Ekstrakt jezgri (sve do 20 μl po reakciji) je inkubiran 120 minuta pri 30°C u volumenu od 40 μl u prisutnosti 25 mM Tris/HCl, pH 8,2, 1,25 mM dATP, 1,25 mM TTP, 6,35 μM dGTP; 15 μCi α - ^{32}P -dGTP (3000 Ci/mmolu), 1 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 1,25 mM spermidina, 0,25 U Rnasin-a, i 2,5 μM oligonukleotidnog prajmera (na primjer TEA-fw [CAT ACT GGC GAG CAG AGT T], ili TTA GGG TTA GGG TTA GGG) (= reakcija telomeraze). Ako se želi odrediti konstantu inhibicije mogućih inhibitora telomeraze, oni se također dodaju u reakcijsku smjesu s telomerazom u području koncentracije od 1 nM do 100 μM .

Zatim je reakciju zaustavi dodatkom 50 μl zaustavnog pufera RNase (10 mM tris/HCl, pH 8,0; 20 mM EDTA; 0,1 mg/ml RNase 100 U/ml RNase TI; 1000 cpm α - ^{32}P -dGTP obilježenog, fragment od 430 bp DNA) i inkubaciju se nastavi daljnjih 15 minuta pri 37°C. Proteini prisutni u reakcijskoj smjesi se odcijepi dodatkom 50 μl pufera proteinaze K (10 mM tris/HCl, pH 8,0; 0,5% SDS; 0,3 mg/ml proteinaze K) i slijedećom inkubacijom od 15 min pri 37°C. DNA se očisti ekstrakcijom dva puta s fenol-kloroformom i istaloži dodatkom 2,4 M amonijevog acetata; 3 μg tRNA i 750 μl etanola. Zatim se istaloženu DNA ispere s 500 μl 70%-tnog etanola, osuši pri sobnoj temperaturi, preuzme u 4 μl formamidnog pufera za uzorke [80% (vol/vol) formamid; 50 mM tris-borata, pH 8,3; 1 mM EDTA; 0,1 (masa/vol) ksilen cijanola; 0,1% (masa/vol) bromfenol plavog] i odvoji elektroforezom na gelu za sekvence (8% poliakrilamida, 7 M urea, 1 x TBE pufer).

DNA sintetizirana pomoću telomeraze u prisutnosti ili odsutnosti mogućih inhibitora identificirana je i količinski utvrđena Phospho-Imager analizom (Molecular Dynamics) i na taj način je određena koncentracija inhibitora koja inhibira djelovanje telomeraze za 50% (IC_{50}) - Radioaktivno obilježen fragment DNA kojem je bio dodan zaustavni pufer RNase upotrijebljen je kao interna kontrola iskorištenja.

U slijedećoj tablici date su vrijednosti IC_{50} za neke primjere inhibitora.

Primjer br.	IC_{50} [μM]
10	5,0
17	1,0
18	0,04
28	0,035
29	0,55
31	0,10

U prethodnom opisu upotrijebljene su slijedeće kratice:

bp	parovi baza
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
DTE	1,4-ditioeritritol
dATP	deoksiadenozin trifosfat
dGTP	deoksigvanozin trifosfat
EDTA	etilendiamin-tetraoctena kiselina
EGTA	etileneglikol-bis-(2-aminoetil)-tetraoctena kiselina
HEPES	4-(2-hidroksietil)-piperazin-1-etansulfonska kiselina
PMSF	fenilmetansulfonilfluorid RNase ribonukleaza

RNasin®	inhibitor ribonukleaze (Promega GmbH, Mannheim)
tRNA	transferirana ribonukleinska kiselina
TTP	timidin trifosfat
TRIS	tris-(hidroksimetil)-aminometan
5 TBE	TRIS-borat-EDTA
rpm	broj okretaja u minuti

Imajući u vidu njihova biološka svojstva, amidi karboksilnih kiselina opće formule I su prikladni za liječenje patofizioloških procesa koji su karakterizirani s povišenom aktivnošću telomerase. To su npr. tumorske bolesti kao što je karcinomi, sarkomi i leukemije uključiv rak kože (npr. pločasti rak epitela, basaliom, melanom), rak malih bronhijalnih stanica, rak ne-malih bronhijalnih stanica, rak žlijezde slinovnice, rak ezofagusa, rak grla, rak ždrijela, rak tiroide, rak želuca, kolorektalni rak, rak pankreasa, rak jetre, rak dojke, rak maternice, vaginalni rak, rak jajnika, rak prostate, rak testisa, rak mjehura, renalni rak, Wilmsov tumor, retinoblastom, astrocitom, oligodendrogliom, meningiom, neuroblastom, mijelom, meduloblastom, neurofibrosarkom, timom, osteosarkom, kondrosarkom, Ewingov sarkom, fibrosarkom, histiocitom, dermatofibrosarkom, sinovij alom, lej omiosarkom, rabdomiosarkom, liposarkom, Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom, kronična mijeloidna leukemija, kronična limfatična leukemija, akutna promijelocitična leukemija, akutna limfoblastoidna leukemija i akutna mij eloidna leukemija.

Osim toga, spojevi se također mogu upotrijebiti za liječenje drugih bolesti kod kojih postoji povišen udio dijeljenja stanica ili povišeno djelovanje telomerase, kao što je npr. epidermna hiper-proliferacija (psorijaza), upalni procesi (reumatoidni artritis), bolesti imunosnog sistema, itd.

Ovi spojevi se također mogu upotrijebiti za liječenje parazitskih bolesti kod ljudi i životinja, kao što su npr. gliste ili gljivične bolesti kao i bolesti koje uzrokuju patogene protoze, kao što je npr. Zooflagellata (Trypanosoma, Leishmania, Giardia), Rhizopoda (Entamoeba spp.), Sporozoa (Plasmodium spp., Toxoplasma spp.), Ciliata, etc.

U tu svrhu amidi karboksilnih kiselina opće formule I mogu se prema potrebi upotrijebiti zajedno s drugim farmakološki aktivnim spojevima i terapijskim pripravcima koji smanjuju veličinu tumora i ugrade se u konvencionalne galenske pripreme. Oni se mogu upotrijebiti, na primjer, u terapiji tumora, u monoterapiji ili zajedno sa zračenjem, kod kirurških intervencija ili s drugim anti-tumorskim terapijskim, npr. zajedno s inhibitorima topoizomerase (npr. etopozid), inhibitorima mitoze (npr. paklitaksel, vinblastin), inhibitorima staničnog ciklusa (npr. flavopiridol), inhibitorima prijenosa signala (npr. inhibitori farnesiltransferaze), sa spojevima koji ulaze u interakciju s nukleinskom kiselinom (npr. cis-platin, ciklofosfamid, adriamicin), antagonistima hormona (npr. tamoksifen), inhibitorima metaboličkih procesa (npr. 5-FU itd.), citokinima (npr. interferoni), tumorskim cjepivima, antitijelima, itd. Ove kombinacije se mogu dati istovremeno ili odvojeno.

Dnevna doza je 20 do 600 mg oralnim ili intravenskim putem, podijeljena na jednu do četiri manje doze dnevno. U tu svrhu spojevi opće formule I, prema potrebi zajedno s drugim gore spomenutim aktivnim tvarima, mogu se formulirati zajedno s jednim ili više inertnih konvencionalnih nosača i/ili sredstava za razređivanje, kao što je npr. kukuruzni škrob, laktoza, glukoza, mikrokristalinična celuloza, magnezijev stearat, polivinil-pirolidon, limunska kiselina, vinska kiselina, voda, voda/ etanol, voda/glicerol, voda/sorbitol, voda/ polietilen-glicol, propilenglicol, cetilstearyl alkohol, karboksi-metilceluloza ili masne tvari kao što je tvrda mast ili njihove prikladne mješavine za proizvodnju uobičajenih galenskih pripravaka kao što su ravne ili prevučene tablete, kapsule, puderi, suspenzije ili čepići.

Slijedeći primjeri su predviđeni za prikaz izuma s više pojedinosti.

Primjer 1

trans-3-nitro-cinaminska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amid

965 mg (5,0 mmola) trans-3-nitrocinaaminske kiseline se refluktira 20 minuta u 3 ml tionil klorida nakon dodatka jedne kapi dimetilformamida. Zatim se smjesu ispari do suhog u vakumu i dobiveni kiselinski klorid se otopi u 10 ml dioksana. Tu otopinu se polako doda kap po kap, uz miješanje, pri sobnoj temperaturi, k otopini od 756 mg (5,0 mmola) metil antranilata i 1,5 ml trietilamina u 10 ml dioksana. Nakon jednog sata otapalo se ispari u vakumu, ostatak se promiješa u pribl. 10 ml vode, zatim se odfiltrira i dobiveni sirov proizvod se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: diklormetan/petrol eter = 2:1). Iskorištenje: 990 mg (61% od teorijskog),

$C_{17}H_{14}N_2O_5$ (326,32)

R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/petrol eter = 2:1)

R_f vrijednost: 0,88 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 326$

Primjer 2trans-3-nitrocinaminska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

500 mg (1,53 ramola) trans-3-nitrocinaminska kiselina-N-(2-met-oksikarbonil-fenil)-amida miješa se u mješavini od 20 ml metanola i 8 ml 2N otopine natrijevog hidroksida dva sata pri 50°C. Zatim se metanol izdestilira u vakumu, ostatak se razrijedi s pribl. 150 ml vode i namjesti se na pribl. pH 2,5 uz miješanje. Proizvod koji se tada istaloži se odsisa, ispere s pribl. 10 ml vode i osuši. Iskorištenje: 420 mg (88% od teorijskog),

 $C_{16}H_{12}N_2O_5$ (312,29)

 R_f vrijednost: 0,39 (silika gel, diklormetan/etanol = 9:1)

 maseni spektar: (M-H)⁻ = 311
Primjer 3trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(3-etoksi-karbonil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 1 iz trans-3-(3,4-diklor-fenil)-but-2-enske kiseline i etil 3-amino-benzoata. Iskorištenje: 29% od teorijskog,

 $C_{19}H_{17}Cl_2NO_3$ (378,27)

 R_f vrijednost: 0,84 (silika gel; petrol eter/etil acetat = 2:1)

 maseni spektar: M⁺ = 377/379/381
Primjer 4trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(3-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(3-etoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 69% od teorijskog,

 $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$ (350,21)

 R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

 maseni spektar: M⁺ = 349/351/353
Primjer 5trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(4-etoksi-karbonil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 1 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enske kiseline i etil 4-aminobenzoata.

Iskorištenje: 16% od teorijskog,

 $C_{19}H_{17}Cl_2NO_3$ (378,27)

 R_f vrijednost: 0,46 (silika gel; petrol eter/etil acetat = 2:1)

 maseni spektar: M⁺ = 377/379/381
Primjer 6trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(4-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(4-etoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 78% od teorijskog,

 $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$ (350,21)

 R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

 maseni spektar: M⁺ = 349/351/353
Primjer 7trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(5-klor-2-metoksikarbonil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 1 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enske kiseline i metil 2-amino-4-klor-benzoata. Iskorištenje: 33% od teorijskog,

 $C_{18}H_{14}Cl_3NO_3$ (398,69)

 R_f vrijednost: 0,43 (silika gel; petrol eter/etil acetat = 2:1)

 maseni spektar: M⁺ = 397/399/401
Primjer 8trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-klor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(5-klor-2-metoksi-karbonil-fenil)-

amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu. Iskorištenje: 69% od teorijskog,
 $C_{17}H_{12}Cl_3NO_3$ (384,66)
 R_f vrijednost: 0,27 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 maseni spektar: $M^+ = 383/385/387$

5

Primjer 9

trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksi-karbonil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 1 iz trans-3- (3,4-diklorfenil)-but-2-enske kiseline i metil 2-amino-benzoata.
 Iskorištenje: 73% od teorijskog,
 $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$ (364,23)
 R_f vrijednost: 0,39 (silika gel; petrol eter/etil acetat = 2:1)
 maseni spektar: $M^+ = 363/365/367$

10

Primjer 10

trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

20

Iskorištenje: 76% od teorijskog,
 $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$ (350,20)
 R_f vrijednost: 0,25 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 maseni spektar: $M^+ = 349/351/353$

Primjer 11

trans-4-n-pentilcinaminska kiselina-N-(2-karboksi-5-klor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-4-n-pentil-cinaminska kiselina-N-(S-klor-2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

30

Iskorištenje: 71% od teorijskog,
 $C_{21}H_{22}ClNO_3$ (371,86)
 R_f vrijednost: 0,33 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 maseni spektar: $M^+ = 371/373$

Primjer 12

trans-4-n-pentilcinaminska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-4-n-pentil-cinaminska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

40

Iskorištenje: 77% od teorijskog,
 $C_{21}H_{33}NO_3$ (337,42)
 R_f vrijednost: 0,30 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 maseni spektar: $M^+ = 337$

Primjer 13

trans-3-(4-trifluormetilfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-barnoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(4-tri-fluormetilfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

50

Iskorištenje: 31% od teorijskog,
 $C_{18}H_{14}F_3NO_3$ (349,32)
 R_f vrijednost: 0,25 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 maseni spektar: $M^+ = 349$

Primjer 14

trans-3-(bifenil-4-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(bifenil-4-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

60

Iskorištenje: 11% od teorijskog,
 $C_{23}H_{19}NO_3$ (357,41)
 R_f vrijednost: 0,38 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 357$

Primjer 15

trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4-metil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 20% od teorijskog,

$C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$ (364,24)

R_f vrijednost: 0,30 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 363/365/367$

Primjer 16

trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(4,5-dimetoksi-2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 54% od teorijskog,

$C_{19}H_{17}Cl_2NO_5$ (410,27)

R_f vrijednost: 0,31 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 409/411/413$

Primjer 17

trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metoksi-5-metil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(4-metoksi-2-metoksi-karbonil-5-metil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 44% od teorijskog,

$C_{19}H_{17}Cl_2NO_6$ (394,26)

R_f vrijednost: 0,32 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 393/395/397$

Primjer 18

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 18% od teorijskog,

$C_{21}H_{17}NO_3$ (331,38)

R_f vrijednost: 0,30 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 331$

Primjer 19

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(metkosiaminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(metoksi-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.

Iskorištenje: 52% od teorijskog,

$C_{23}H_{20}N_2O_5$ (404,42)

maseni spektar: $(M-H)^- = 403$

$(M+Na)^+ = 427$

Primjer 20

trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(4-brom-2-karboksi-6-metil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklor-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(4-brom-2-metoksi-karbonil-6-metil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 43% od teorijskog,

$C_{18}H_{14}BrCl_2NO_3$ (443, 15)

R_f vrijednost: 0,31 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 441/443/445$

Primjer 21trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2-acetil-hidrazino-karbonil)-fenil]-amid

- 5 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(2-acetil-hidrazino-karbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.
 Iskorištenje: 35% od teorijskog,
 $C_{24}H_{21}N_3O_5$ (431,45)
 R_f vrijednost: 0,18 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)
 10 maseni spektar: $(M-H)^+ = 430$
 $(M+Na)^+ = 454$

Primjer 22trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-piridin-3-il-aminokarbonil)-fenil]-amid

- 15 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-piridin-3-il-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.
 Iskorištenje: 62% od teorijskog,
 $C_{27}H_{21}N_3O_4$ (451,48)
 20 maseni spektar: $(M-H)^- = 450$

Primjer 23trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-nitro-fenil)-amid

- 25 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-nitro-fenil)amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 16% od teorijskog,
 $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_5$ (395,21)
 R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 30 maseni spektar: $M^+ = 394/396/398$

Primjer 24trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(3-karboksi-naft-2-il)-amid

- 35 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(3-metoksikarbonil-naft-2-il)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 14% od teorijskog,
 $C_{21}H_{15}Cl_2NO_3$ (400,27)
 R_f vrijednost: 0,29 (silika gel; diklorometan/etanol = 19:1)
 40 maseni spektar: $M^+ = 399/401/403$

Primjer 25trans-4-klorcinaminska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

- 45 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-4-klor-cinaminska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 53% od teorijskog,
 $C_{16}H_{12}ClNO_3$ (301,73)
 R_f vrijednost: 0,26 (silika gel; diklorometan/etanol = 19 : 1)
 50 maseni spektar: $M^+ = 301/303$

Primjer 26trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-jod-fenil)-amid

- 55 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-di-klor-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4-jod-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 23% od teorijskog,
 $C_{17}H_{12}Cl_2JNO_3$ (476,11)
 R_f vrijednost: 0,23 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 60 maseni spektar: $M^+ = 475/477/479$

Primjer 27trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-klorfenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklor-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4-klorfenilamida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 18% od teorijskog,

$C_{17}H_{12}Cl_3NO_3$ (384,66)

R_f vrijednost: 0,31 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 383/385/387$

Primjer 28trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-di-metoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4,5-di-metoksi-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 59% od teorijskog,

$C_{23}H_{21}NO_5$ (391,43)

R_f vrijednost: 0,30 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 391$

Primjer 29trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-klor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-klor-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 13% od teorijskog,

$C_{21}H_{16}ClNO_3$ (365,82)

R_f vrijednost: 0,26 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 365/367$

Primjer 30trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4-metoksi-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 56% od teorijskog,

$C_{22}H_{19}NO_4$ (361,40)

R_f vrijednost: 0,25 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 361$

Primjer 31trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

577 mg (2,5 mmol) klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline, otopljenog u 10 ml tetrahidrofurana polako se doda kap po kap pri sobnoj temperature uz miješanje k otopini od 388 mg (2,5 mmol) 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline i 303 mg trietilamina u 20 ml tetrahidrofurana. Smjesu se miješa još 17 sati pri sobnoj temperaturi, zatim se otapalo ispari u vakuumu i dobiveni sirov proizvod se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: diklormetan s 1 do 2% etanola).

Iskorištenje: 180 mg (21% od teorijskog),

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349,37)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 349$

Primjer 32trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(3-karboksi-naft-2-il)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(3-metoksikarbonil-naft-2-il) -amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 50% od teorijskog,

$C_{25}H_{29}NO_3$ (381,44)

R_f vrijednost: 0,31 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 381$

Primjer 33trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-klor-fenil)-amid

- 5 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4-klor-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 27% od teorijskog,
 $C_{21}H_{16}ClNO_3$ (365,82)
 R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 10 maseni spektar: $M^+ = 365/367$

Primjer 34trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metil-fenil)-amid

- 15 Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-metil-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.
 Iskorištenje: 34% od teorijskog,
 $C_{22}H_{19}NO_3$ (345,40)
 R_f vrijednost: 0,34 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 20 maseni spektar: $M^+ = 345$

Primjer 35trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-acetil-amino-fenil)-amid

- 25 Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-acetilamino-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.
 Iskorištenje: 29% od teorijskog,
 $C_{23}H_{20}N_2O_4$ (388,43)
 R_f vrijednost: 0,14 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 30 maseni spektar: $M^+ = 388$

Primjer 36trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-brom-fenil)-amid

- 35 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4-brom-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 10% od teorijskog,
 $C_{21}H_{16}BrNO_3$ (410,28)
 R_f vrijednost: 0,27 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 40 maseni spektar: $M^+ = 409/411$
 $(M-H)^- = 408/410$

Primjer 37trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(3-karboksi-piridin-2-il)-amid

- 45 Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-aminonikotinske kiseline u mješavini tetrahidrofurana i N,N' -dimetil-imid-azolidinona s dodatkom trietilamina. Iskorištenje: 18% od teorijskog,
 $C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332,36)
 R_f vrijednost: 0,17 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 50 maseni spektar: $M^+ = 332$

Primjer 38trans-3-(3,4-diklorfenil)-pent-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)amid

- 55 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklor-fenil)-pent-2-enska kiselina-N-(4,5-dimetoksi-2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.
 Iskorištenje: 12% od teorijskog,
 $C_{20}H_{19}Cl_2NO_5$ (424,29)
 R_f vrijednost: 0,33 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 60 maseni spektar: $M^+ = 423/425/427$

Primjer 39trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-di-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-4,5-difluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 11% od teorijskog,

$C_{21}H_{15}F_2NO_3$ (367,36)

R_f vrijednost: 0,24 (silika gel/ diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 367$

Primjer 40trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-3-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-6-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 16% od teorijskog,

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349,37)

R_f vrijednost: 0,23 (silika gel; etil acetat)

maseni spektar: $M^+ = 349$

Primjer 41trans-3-(6-metoksi-naft-2-il) -but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(6-metoksi-naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 8% od teorijskog,

$C_{22}H_{18}FNO_4$ (379,39)

R_f vrijednost: 0,25 (silika gel; diklornmetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 379$

Primjer 42trans-3- (6-metoksi-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(6-metoksi-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(4,5-dimetoksi-2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 10% od teorijskog,

$C_{24}H_{23}NO_6$ (421,46)

R_f vrijednost: 0,27 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 421$

Primjer 43trans-3-(benzofuran-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(benzofuran-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 19% od teorijskog,

$C_{19}H_{14}FNO_4$ (339,33)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 339$

Primjer 44trans-3-(benzofuran-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(benzofuran-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(4,5-dimetoksi-fenil-2-metoksikarbonil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 27% od teorijskog,

$C_{21}H_{19}NO_6$ (381,39)

R_f vrijednost: 0,29 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 381$

Primjer 45**trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-(tetrazol-5-il)-fenil]-amid**

a) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-cijano-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-benzonitrila u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 21% od teorijskog,

$C_{21}H_{16}N_2O$ (312,38)

R_f vrijednost: 0,49 (silika gel; petrol eter/etil acetat = 4:1)

b) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-(tetrazol-5-il)-fenil]-amid

312 mg (1,0 mmol) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-cijanofenil)-amida miješa se zajedno s 0,98 g (15 mmolova) natrijevog azida i 0,8 amonijevog klorida u 20 ml dimetilformamida 16 sati pri 120°C. Kad se ohladi, reakcijsku smjesu se pomiješa u pribl. 300 ml vode i tu otopinu se zasiti s natrijevim kloridom. Iskristalizirani proizvod se odsisa, ispere s pribl. 10 ml vode i osuši.

Iskorištenje: 300 mg (84% od teorijskog),

$C_{21}H_{17}N_5O$ (355,41)

R_f vrijednost: 0,18 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 355$

Primjer 46**trans-3-(6,7,8,9-tetrahidro-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid**

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(6,7,8,9-tetrahidro-naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 16% od teorijskog,

$C_{21}H_{20}FNO_3$ (353,40)

R_f vrijednost: 0,26 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 353$

Primjer 47**trans-2-metil-3-(naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid**

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-2-metil-3-(naft-2-il)-akrilne kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 17% od teorijskog,

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349,37)

R_f vrijednost: 0,26 (silika gel; diklormetan/ethanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 349$

Primjer 48**trans-3-(3-bromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid**

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(3-bromfenil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 35% od teorijskog,

$C_{17}H_{13}BrFNO_3$ (378,20)

R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 377/379$

Primjer 49**trans-3-(3,4-dimetil-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid**

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(3,4-dimetil-fenil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 52% od teorijskog,

$C_{19}H_{18}FNO_3$ (327,36)

R_f vrijednost: 0,25 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 327$

Primjer 50trans-3-(3-piridil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(3-piridil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 8% od teorijskog,

$C_{16}H_{13}FN_2O_3$ (300,29)

R_f vrijednost: 0,12 (silika gel; diklormetan/ebhanol = 9:1)

maseni spektar: $(M-H)^+$ = 299

Primjer 51trans-3-(4-bromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(4-bromfenil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 35% od teorijskog,

$C_{17}H_{13}BrFNO_3$ (378,20)

R_f vrijednost: 0,45 (silika gel; dichlorometan/etanol = 9:1)

maseni spektar: M^+ = 377/379

Primjer 52trans-3-(2,4-dimetil-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(2,4-dimetil-fenil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 22% od teorijskog,

$C_{19}H_{18}FNO_3$ (327,36)

R_f vrijednost: 0,40 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: M^+ = 327

Primjer 53trans-3-(naft-1-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-1-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 24% od teorijskog,

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349,37)

R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M^+ = 349

Primjer 54trans-2-metil-3-(naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-2-metil-3-(naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(4,5-dimetoksi-2-metoksi-karbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 47% od teorijskog,

$C_{23}H_{24}NO_5$ (391,43)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M^+ = 391

Primjer 55trans-3-(4-cikloheksil-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(4-cikloheksil-fenil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 22% od teorijskog,

$C_{23}H_{24}FNO_3$ (381,45)

R_f vrijednost: 0,19 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M^+ = 381

Primjer 56trans-3-(4-cikloheksil-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(4-cikloheksil-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(4,5-dimetoksi-fenil-2-metoksi-karbonil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 38% od teorijskog,

$C_{25}H_{29}NO_5$ (423,50)

R_f vrijednost: 0,42 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M⁺ = 423

Primjer 57trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-metil-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i N-metil-antranilne kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 14% od teorijskog,

$C_{22}H_{19}NO_3$ (345,40)

R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M⁺ = 345

Primjer 58trans-3-(naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il) akrilne kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 26% od teorijskog,

$C_{20}H_{14}FNO_3$ (335,34)

R_f vrijednost: 0,18 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M⁺ = 335

Primjer 59trans-3-(naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-4,5-di-metoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(4,5-dimetoksi-2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 34% od teorijskog,

$C_{22}H_{19}NO_5$ (377,40)

R_f vrijednost: 0,23 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M⁺ = 377

Primjer 60trans- (4-metil-indan-1-iliden)-octena kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

a) Etil trans-(4-metil-indan-1-iliden)-acetat

6,73 g (30 mmolova) trietil fosfonacetata otopi se u 60 ml dimetilformamida, zatim se doda 3,37 g (30 mmolova) kalijeveg terc-butoksida i smjesu se miješa 15 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda 4,39 g (30 mmolova) 4-metilindana i miješanje se nastavi još dva dana pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se prelije u pribl. 200 ml vode, zasiti se s natrijevim kloridom i ekstrahira tri puta s etil acetatom. Ekstrakt se ispere s vodom, osuši se preko natrijevog sulfata i ispari. Tako dobiven sirov proizvod se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: petrol eter s 2% etil acetata).

Iskorištenje: 1,7 g (26% od teorijskog),

$C_{14}H_{16}O_2$ (216,28)

R_f vrijednost: 0,78 (silika gel; petrol eter/etil acetat = 4:1)

b) trans-(4-metil-indan-1-iliden)-octena kiselina

Proizvedena je analogno primjeru 2 iz etil trans-(4-metil-indan-1-iliden)-acetata i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 91% od teorijskog,

$C_{12}H_{12}O_2$ (188,23)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

c) trans-(4-metil-indan-1-iliden)-octena kiselina klorid

941 mg (5 mmolova) trans-(4-metil-indan-1-iliden)-octene kiseline refluktira se 15 minuta u 10 ml tionil klorida nakon dodatka jedne kapi dimetilformamida. Zatim se smjesu ispari do suhog i dobiveni kiselinski klorid dalje reagira u sirovom obliku.

- 5 d) trans-(4-metil-indan-1-iliden)-octena kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid
Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-(4-metil-indan-1-iliden)-octena kiseline kloride i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.
Iskorištenje: 28 % od teorijskog,
 $C_{19}H_{16}FNO_3$ (325,35)
10 R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
maseni spektar: $M^+ = 325$

Primjer 61

trans-(4-metil-indan-1-iliden)-octena kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

- 15 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-(4-metil-indan-1-ilidene)-octena kiselina-N-(4,5-dimetoksi-fenil-2-metoksi-karbonil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
Iskorištenje: 64% od teorijskog,
 $C_{21}H_{21}NO_5$ (367,41)
20 R_f vrijednost: 0,27 (silika gel; petrol eter/etil acetat = 19:1)
maseni spektar: $M^+ = 367$

Primjer 62

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-fluor-fenil)-amid

- 25 Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-4-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.
Iskorištenje: 11% od teorijskog,
 $C_{21}H_{16}FNO_3$ (349,37)
30 R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
maseni spektar: $M^+ = 349$

Primjer 63

trans-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

- 35 Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(3,4-dimet-oksi-fenil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.
Iskorištenje: 27% od teorijskog,
 $C_{19}H_{18}FNO_5$ (359,36)
40 R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
maseni spektar: $M^+ = 359$

Primjer 64

trans-3-(4-izobutil-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

- 45 Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(4-izobutil-fenil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina .
Iskorištenje: 38% od teorijskog,
 $C_{21}H_{22}FNO_3$ (355,42)
50 R_f vrijednost: 0,31 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
maseni spektar: $M^+ = 355$

Primjer 65

trans-3-(4-izobutil-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

- 55 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(4-izobutil-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(4,5-dimetoksi-2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
Iskorištenje: 22% od teorijskog,
 $C_{23}H_{27}NO_5$ (397,48)
60 R_f vrijednost: 0,30 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
maseni spektar: $M^+ = 397$

Primjer 66trans-3-(benzotiofen-3-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(benzotiofen-3-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 19% od teorijskog,

$C_{19}H_{14}FNO_3S$ (355,40)

R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 355$

Primjer 67trans-3-(benzotiofen-3-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(benzo-tiofen-3-il)-but-2-enska kiselina-N-(4,5-dimetoksi-2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 27% od teorijskog,

$C_{21}H_{19}NO_5S$ (397,46)

R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 397$

Primjer 68trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metoksi-5-metil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4-metoksi-5-metil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 40% od teorijskog,

$C_{23}H_{21}NO_4$ (375,43)

R_f vrijednost: 0,37 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 375$

Primjer 69trans-(5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-iliden)-octenakiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

a) trans-(5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-iliden)-etil acetat

Proizveden je analogno primjeru 60a iz trietil fosfono-acetata i 5,7-dimetil-1-tetralona.

Iskorištenje: 22% od teorijskog,

$C_{16}H_{20}O_2$ (244,34)

R_f vrijednost: 0,70 (silika gel; petrol eter/etil acetat = 19:1)

b) trans-(5,7-dimetil-3, 4-dihidro-2H-naftalin-1-iliden) -octena kiselina

Proizvedena je analogno primjeru 2 iz etil trans- (5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-iliden)-acetata i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 96% od teorijskog,

$C_{14}H_{16}O_2$ (216,28)

R_f vrijednost: 0,30 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

c) trans-(5,7-dimetil-3, 4-dihidro-2H-naftalin-1-iliden)-octena kiselina klorid

Proizveden je analogno primjeru 60c iz trans-(5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-iliden)-octene kiseline i tionil klorida.

$C_{14}H_{13}ClO$ (234,73)

d) trans-(5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-iliden) -octena kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-(5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-ilidene)-octene kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidro-furanu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 12% od teorijskog,

$C_{21}H_{20}FNO_3$ (353,40)

R_f vrijednost: 0,28 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 353$

Primjer 70trans-3-(kinolin-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(kinolin-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina .

Iskorištenje: 13 % od teorijskog,

$C_{20}H_{15}FN_2O_3$ (350,35)

R_f vrijednost: 0,14 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 350$

$(M+H)^+ = 351$

$(M-H)^- = 349$

Primjer 71trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(morfolin-4-il-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(morfolin-4-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 64% od teorijskog,

$C_{25}H_{24}N_2O_4$ (416,48)

R_f vrijednost: 0,32 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 416$

Primjer 72trans-3-(3,4-diklor-fenil)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(morfolin-4-il)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklor-fenil)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(morfolin-4-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 73% od teorijskog,

$C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_4$ (435,31)

R_f vrijednost: 0,46 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 434/436$

$(M+H)^+ = 435/437$

$(M-H)^- = 433/435$

Primjer 73trans-3-(6-metil-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(6-metil-naft-2-il)-but-2-enske kiseline i antranilske kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 23% od teorijskog, $C_{22}H_{19}NO_3$ (345,40)

R_f vrijednost: 0,18 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 345$

$(M+H)^+ = 346$

$(M-H)^- = 344$

Primjer 74trans-3-(6-metil-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(6-metil-naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 18% od teorijskog,

$C_{22}H_{18}FNO_3$ (363,39)

R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 363$

Primjer 75trans-3-(6-metil-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(6-metil-naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-4-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom tri-etilamina.

Iskorištenje: 32% od teorijskog,

$C_{22}H_{18}FNO_3$ (363,39)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
maseni spektar: M⁺ = 363

Primjer 76

trans-3-(6-metil-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(6-metil-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(4,5-dimetoksi-metoksi-karbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 67% od teorijskog,

C₂₄H₂₃NO₅ (405,45)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M⁺ = 405

(M+Na)⁺ = 428

(M-H)⁻ = 404

Primjer 77

trans-3-(3,4-diklor-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-dimetilamino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-diklor-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-etoksikarbonil-4-dimetilamino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 47% od teorijskog,

C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₃ (393,27)

R_f vrijednost: 0,55 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: M⁺ = 392/394

(M+H)⁺ = 393/395

(M-H)⁻ = 391/393

Primjer 78

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-dimetilamino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-etoksikarbonil-4-dimetil-amino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 84% od teorijskog,

C₂₃H₂₂N₂O₃ (374,44)

R_f vrijednost: 0,59 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: M⁺ = 374

(M-H)⁻ = 373

Primjer 79

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(n-pentil)-N-(3-karboksi-4-amino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(n-pentil)-N-(3-etoksikarbonil-4-amino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 65% od teorijskog,

C₂₆H₂₈N₂O₃ (416,52)

R_f vrijednost: 0,51 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: M⁺ = 416

(M+H)⁺ = 417

(M-H)⁻ = 415

Primjer 80

trans-3-(2,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(2,4-diklorfenil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahydrofuran s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 16% od teorijskog,

C₁₇H₁₂Cl₂FNO₃ (368,19)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M⁺ = 367/369/371

Primjer 81trans-3-(2,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(2,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4,5-dimetoksi-fenil)-amid i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 97% od teorijskog,

$C_{19}H_{17}Cl_2NO_5$ (410,26)

R_f vrijednost: 0,25 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 409/411/413$

Primjer 82trans-2-metil-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-2-metil-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuran s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 12% od teorijskog,

$C_{22}H_{18}FNO_3$ (363,39)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 363$

$(M-H)^- = 362$

Primjer 83cis-2-fluor-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida cis-2-fluor-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 9% od teorijskog,

$C_{21}H_{15}F_2NO_3$ (367,36)

R_f vrijednost: 0,18 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 367$

$(M+H)^+ = 368$

$(M-H)^- = 366$

Primjer 84trans-2-metil-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-2-metil-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4,5-dimetoksi-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 48% od teorijskog,

$C_{24}H_{23}NO_5$ (405,45)

R_f vrijednost: 0,32 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M+H)^+ = 406$

$(M+Na)^+ = 428$

$(M-H)^- = 404$

Primjer 85trans-2-metoksi-3-(naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-2-metoksi-3-(naft-2-il)-akrilne kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuran s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 29% od teorijskog, $C_{21}H_{16}FNO_4$ (365,36)

R_f vrijednost: 0,19 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 365$

$(M-H)^- = 364$

Primjer 86trans-2-metoksi-3-(naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-2-metoksi-3-(naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4,5-dimetoksi-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 75% od teorijskog,

$C_{23}H_{21}NO_6$ (407,43)

R_f vrijednost: 0,46 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 407$
 $(M-H)^- = 406$

Primjer 875 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(cis-2-karboksi-cikloheksil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(cis-2-etoksikarbonil-ciklo-heksil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 96% od teorijskog, $C_{21}H_{23}NO_3$ (337,42)

10 R_f vrijednost: 0,31 (silika gel/ diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 337$
 $(M+Na)^+ = 360$
 $(M-H)^- = 336$

15 **Primjer 88**trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N^f-metil-N'-benzil-amino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N'-metil-N'-benzil-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

20 Iskorištenje: 74% od teorijskog,

$C_{29}H_{26}N_2O_3$ (450,54)

R_f vrijednost: 0,32 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 450$
 $(M-H)^- = 449$

25

Primjer 89trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-4-[N-metil-N-(2-(N',N'-dimetilamino)-etil)-amino]-fenil}-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-etoksikarbonil-4-[N-metil-N-(2-(N',N'-dimetilamino)-etil)-amino]-fenil}-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

30 Iskorištenje: 69% od teorijskog,

$C_{26}H_{29}N_3O_3$ (431,54)

R_f vrijednost: 0,13 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: $M^+ = 431$
 $(M+H)^+ = 432$
 $(M+Na)^+ = 454$
 $(M-H)^- = 430$

35

Primjer 9040 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N'-metil-N'-(2-feniletil)-amino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N'-metil-N'-(2-feniletil)-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 49% od teorijskog,

45 $C_{30}H_{28}N_2O_3$ (464,57)

R_f vrijednost: 0,31 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 464$
 $(M-H)^- = 463$

50 **Primjer 91**trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N'-metil-N'-n-heptil-amino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N'-metil-N'-n-heptil-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

55 Iskorištenje: 39% od teorijskog, $C_{29}H_{34}N_2O_3$ (458, 61)

R_f vrijednost: 0,39 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 458$
 $(M+H)^+ = 459$
 $(M+Na)^+ = 481$
 $(M-H)^- = 457$

60

Primjer 92trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N'-metil-N'-(3-piridilmetil)-amino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N'-metil-N'-(3-piridilmetil-amino)-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 41% od teorijskog,

$C_{28}H_{25}N_3O_3$ (451,53)

R_f vrijednost: 0,58 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 451$

$(M+H)^+ = 452$

$(M-H)^- = 450$

Primjer 93trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N'-metil-N'-(2-(pirid-2-il)-etil)-amino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N'-metil-N'-(2-(pirid-2-il)-etil)-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 75% od teorijskog,

$C_{29}H_{27}N_3O_3$ (465,56)

R_f vrijednost: 0,52 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 465$

$(M+H)^+ = 466$

$(M-H)^- = 464$

Primjer 94trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N-metil-N-(3-(N',N'-dimetilamino)-propil)-amino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N-metil-N-(3-(N',N'-dimetilamino)-propil)-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 56% od teorijskog,

$C_{27}H_{31}N_3O_3$ (445,57)

R_f vrijednost: 0,11 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 445$

$(M+H)^+ = 446$

$(M+Na)^+ = 468$

Primjer 95trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-nitro-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-nitro-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 48% od teorijskog, $C_{21}H_{16}N_2O_5$ (376,37)

R_f vrijednost: 0,19 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 376$

$(M-H)^- = 375$

Primjer 96trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-metan-sulfonilamino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-metan-sulfonilamino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 87% od teorijskog,

$C_{22}H_{10}N_2O_5S$ (424,48)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 424$

$(M-H)^- = 423$

Primjer 975-fenil-penta-2,4-dienska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida 5-fenil-penta-2,4-dienske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzoyeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 27% od teorijskog,
 $C_{18}H_{14}FNO_3$ (311,32)
 R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 maseni spektar: $M^+ = 311$
 (M-H) $^- = 310$

Primjer 98

trans-3-(3,4-diklor-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

- 10 Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(3,4-diklor-fenil)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.
 Iskorištenje: 16% od teorijskog,
 $C_{17}H_{12}FNO_3$ (368, 19)
 R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 15 maseni spektar: (M-H) $^- = 366/368/370$

Primjer 99

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N'-metil-N'-(2-metoksietil)-amino)-fenil]-amid

- 20 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N'-metil-N'-(2-metoksietil)-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.
 Iskorištenje: 80% od teorijskog,
 $C_{25}H_{26}N_2O_4$ (418,50)
 R_f vrijednost: 0,51 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 25 maseni spektar: $M^+ = 418$
 (M+H) $^+ = 419$
 (M+Na) $^+ = 441$
 (M-H) $^- = 417$

Primjer 100

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-benzen-sulfonilamino-fenil)-amid

- Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-benzen-sulfonilamino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 35 Iskorištenje: 92% od teorijskog,
 $C_{27}H_{22}N_2O_5S$ (486,55)
 R_f vrijednost: 0,31 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 maseni spektar: $M^+ = 486$
 (M-H) $^- = 485$

Primjer 101

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-amino-sulfonil-fenil)-amid

- Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-amino-sulfonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 45 Iskorištenje: 15% od teorijskog,
 $C_{21}H_{18}N_2O_5S$ (410,45)
 R_f vrijednost: 0,11 (silika gel; etil acetat/petrol eter = 1:1)
 maseni spektar: $M^+ = 410$
 50 (M-H) $^- = 409$

Primjer 102

3-(naft-2-il)-butanska kiselina-N-(2-karboksi-5-acetil-amino-fenil)-amid

- 55 Proizveden je analogno primjeru 2 iz 3-(naft-2-il)-butanska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-acetilamino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 46% od teorijskog,
 $C_{23}H_{22}N_2O_4$ (390,44)
 R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 50:1)
 60 maseni spektar: $M^+ = 390$
 (M+Na) $^+ = 413$ (M-H) $^- = 389$

Primjer 103**3-(naft-2-il)-butanska kiselina-N-(2-karboksi-5-benzoil-amino-fenil)-amid**

Proizveden je analogno primjeru 2 iz 3-(naft-2-il)-butanska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-benzoilamino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 96% od teorijskog,

$C_{28}H_{24}N_2O_4$ (452,51)

R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 452$

$(M+Na)^+ = 475$

$(M-H)^- = 451$

Primjer 104**trans-3-(kinolin-3-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid**

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(kinolin-3-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 19% od teorijskog,

$C_{20}H_{15}FN_2O_3$ (350,35)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M+Na)^+ = 373$

$(M-H)^- = 349$

Primjer 105**trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2,5-dikarboksi-fenil)-amid**

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2, 5-dimetoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 88% od teorijskog,

$C_{22}H_{17}NO_5$ (375,38)

R_f vrijednost: 0,11 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 375$

$(M-H)^- = 374$

Primjer 106**trans-3-(1-metoksi-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid**

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(1-metoksi-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksi-karbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 96% od teorijskog,

$C_{22}H_{19}NO_4$ (361,40)

R_f vrijednost: 0,56 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 361$

$(M+Na)^+ = 384$

$(M-H)^- = 360$

Primjer 107**trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-tiofen-3-il)-amid**

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-tiofen-3-il)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 93% od teorijskog,

$C_{19}H_{15}NO_3S$ (337,40)

R_f vrijednost: 0,53 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 337$

$(M+Na)^+ = 360$

$(M-H)^- = 336$

Primjer 108**trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N'-metil-N'-(2-cijanoetil)-amino)-fenil]-amid**

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-(N-metil-N-(2-cijano-

etil)-amino)-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 16% od teorijskog,

$C_{25}H_{23}N_3O_3$ (413,48)

R_f vrijednost: 0,50 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

5 maseni spektar: $M^+ = 413$
 $(M+Na)^+ = 436$
 $(M-H)^- = 412$

Primjer 109

10 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-hidroksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 5-hidroksi-antranilne kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 34% od teorijskog,

15 $C_{21}H_{17}NO_4$ (347,37)

R_f vrijednost: 0,19 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 347$
 $(M+Na)^+ = 370$
 $(M-H)^- = 346$

20

Primjer 110

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-sulfo-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-benzensulfonske kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

25 Iskorištenje: 43% od teorijskog,

$C_{20}H_{17}NO_4S$ (367,43)

R_f vrijednost: 0,28 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

30 maseni spektar: $M^+ = 367$
 $(M-H)^- = 366$

Primjer 111

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(3-karboksi-tiofen-4-il)-amid

35 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(3-metoksikarbonil-tiofen-4-il)-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 88% od teorijskog,

$C_{19}H_{15}NO_3S$ (337,40)

R_f vrijednost: 0,41 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

40 maseni spektar: $M^+ = 337$
 $(M+Na)^+ = 360$
 $(M-H)^- = 336$

Primjer 112

45 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N'-metil-N'-[4-cijanobutil)-amino]-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N'-metil-N'-[4-cijanobutil)-amino]-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 90% od teorijskog, $C_{27}H_{27}N_3O_3$ (441,54)

50 R_f vrijednost: 0,68 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 441$
 $(M-H)^- = 440$

Primjer 113

55 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-amino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-amino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 76% od teorijskog,

60 $C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346,39)

R_f vrijednost: 0,37 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 346$

$$(M-H)^- = 345$$

Primjer 114

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N'-metil-N'-(4-tetrazol-5-il)-butil)-amino]-fenil]-amid

5

a) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksi-karbonil-4-(N'-metil-N'-(4-(tetrazol-5-il)-butil)-amino)-fenil]-amid

Otopinu od 3,90 g (8,3 mmolova) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N'-metil-N'-(4-cijano-butil)-amino)-fenil]-amida, 9,75 g (150 mmolova) natrijevog azida i 8,02 g (150 mmolova) amonijevog klorida u 70 ml dimetilformamida miješa se šest sati pri 130°C. Kad se ohladi, reakcijsku smjesu se razrijedi s pribl. 150 ml vode, zatim se ekstrahira s etil acetatom. Dobiveni sirov proizvod iz ekstrakta se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: diklormetan s 1 do 5% etanola).

Iskorištenje: 2,30 g (54% od teorijskog),
 $C_{29}H_{32}N_6O_3$ (512,62)
 15 R_f vrijednost: 0,48 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 512$
 $(M-H)^- = 511$

b) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N'-metil-N'-(4-(tetrazol-5-il)-butil)-amino)-fenil]-amid
 20 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N'-metil-N'-(4-(tetrazol-5-il)-butil)-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 87% od teorijskog,
 $C_{27}H_{28}N_6O_3$ (484,56)
 R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 25 maseni spektar: $(M-H)^- = 483$

Primjer 115

trans-3-(1-brom-naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

30 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(1-brom-naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 87% od teorijskog,
 $C_{20}H_{14}BrNO_3$ (396,24)
 R_f vrijednost: 0,18 (silika gel; diklormetan/etanol = 50:1)
 35 maseni spektar: $M^+ = 395/397$
 $(M-H)^- = 394/396$

Primjer 116

trans-3-(3,4-difluorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

40

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-difluor-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 54% od teorijskog,
 $C_{17}H_{13}F_2NO_3$ (317,30)
 45 R_f vrijednost: 0,41 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 maseni spektar: $M^+ = 317$
 $(M-H)^- = 316$

Primjer 117

50 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 89% od teorijskog,
 55 $C_{27}H_{25}N_3O_3$ (439,52)
 R_f vrijednost: 0,13 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 maseni spektar: $M^+ = 439$
 $(M-H)^- = 438$

60

Primjer 118trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(imidazol-1-il)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(imidazol-1-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 69% od teorijskog,

$C_{24}H_{19}N_3O_3$ (397,44)

R_f vrijednost: 0,12 (silika gel; diklorometan/etanol – 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 397$

$(M+H)^+ = 398$

$(M-H)^- = 396$

Primjer 119trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-H-[2-karboksi-4-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-amid

a) Metil 2-nitro-5-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-benzoat

Otopinu od 2,84 g (10 ramolova) 3-metoksikarbonil-4-nitro-fenilhidrazina, 1,0 g (10 mmolova) acetalacetona i 3,0 ml trietilamina u 40 ml metanola se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi. Zatim se ispari do suhog, ostatak se otopi u približno 50 ml diklormetana, otopinu se ispere s 5%-tnom otopinom natrijevog hidrogen karbonata, osuši i ponovno ispari do kraja. Tako dobiven sirov proizvod se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: diklormetan).

Iskorištenje: 1,50 g (55% od teorijskog),

$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (275,27)

R_f vrijednost: 0,68 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M+Na)^+ = 298$

b) Metil 2-amino-5-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-benzoat

Proizveden je katalitičkom redukcijom (paladij, 10% na ugljenu) metil 2-nitro-5-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-benzoata u metanolu.

Iskorištenje: 80% od teorijskog,

$C_{13}H_{13}N_3O_2$ (245,28)

R_f vrijednost: 0,48 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

c) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksi-karbonil-4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 1 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i metil 2-amino-5-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-benzoata.

Iskorištenje: 62% od teorijskog, $C_{27}H_{25}N_3O_3$ (439,52)

R_f vrijednost: 0,55 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 439$

d) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-amid

Proizveden analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 80% od teorijskog,

$C_{26}H_{23}N_3O_4$ (425,49)

R_f vrijednost: 0,19 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 425$

$(M-H)^- = 424$

Primjer 120trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(3-metil-5-fenil-pirazol-1-il)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 119 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(3-metil-5-fenil-pirazol-1-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 84% od teorijskog,

$C_{31}H_{25}N_3O_3$ (487,56)

R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 487$

$(M-H)^- = 486$

Primjer 121trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(3-trifluormetil-5-(furan-1-il)-pirazol-1-il)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 119 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(3-trifluormetil-5-(furan-1-il)-pirazol-1-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu. Iskorištenje: 81% od teorijskog,

$C_{29}H_{20}F_3N_3O_4$ (531,50)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 531$

$(M-H)^- = 530$

Primjer 122trans-3-(2-okso-2H-kromen-3-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(2-okso-2H-kromen-3-il)-akrilne kiseline i antranilne kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 30% od teorijskog,

$C_{19}H_{13}NO_5$ (335,31)

R_f vrijednost: 0,33 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 335$

$(M-H)^- = 334$

Primjer 123trans-3-(2-okso-2H-kromen-3-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(2-okso-2H-kromen-3-il)-but-2-enske kiseline i antranilne kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 13% od teorijskog,

$C_{20}H_{15}NO_5$ (349,35)

R_f vrijednost: 0,35 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 349$

$(M+Na)^+ = 372$

$(M-H)^- = 348$

Primjer 124trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(3-metil-5-terc-butil-pirazol-1-il)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 119 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(3-metil-5-terc-butil-pirazol-1-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 66% od teorijskog,

$C_{29}H_{29}N_3O_3$ (467,57)

R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 466$

Primjer 125trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(3-karboksi-1H-pirazol-4-il)amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 4-amino-1H-pirazol-3-karboksilne kiseline u dimetilformamidu s dodatkom piridina.

Iskorištenje: 19% od teorijskog,

$C_{18}H_{15}N_3O_3$ (321,34)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 321$

$(M-H)^- = 320$

Primjer 126trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-benzen-sulfonyl-amino-karbonil-fenil)-amida

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-benzensulfonylamino-karbonil-anilina u tetrahidrofuranu s dodatkom piridina.

Iskorištenje: 85% od teorijskog,

$C_{27}H_{22}N_2O_4S$ (470,55)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 470$

$(M-H)^- = 469$

5 **Primjer 127**

trans-3-(3-metil-benzotiofen-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3-metil-benzotiofen-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksi-karbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

10 Iskorištenje: 71% od teorijskog,

$C_{20}H_{17}NO_3S$ (351,43)

R_f vrijednost: 0,34 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 351$

$(M-H)^- = 350$

15

Primjer 128

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metan-sulfonyl-amino-karbonil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 126 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-metansulfonyl-amino-karbonil-anilina u tetrahidrofuranu s dodatkom piridina.

20 Iskorištenje: 68% od teorijskog,

$C_{22}H_{20}N_2O_4S$ (408,48)

R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 408$

25 $(M+Na)^+ = 431$

$(M-H)^- = 407$

Primjer 129

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(2-fenil-imidazol-1-il)-fenil]-amid

30

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(2-fenil-imidazol-1-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 89% od teorijskog,

$C_{30}H_{23}N_3O_3$ (473,54)

35 R_f vrijednost: 0,23 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M+H)^+ = 474$

$(M+Na)^+ = 496$

$(M-H)^- = 472$

40 **Primjer 130**

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(2-metil-benzimidazol-1-il)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(2-metil-benzimidazol-1-il)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

45 Iskorištenje: 87% od teorijskog, $C_{29}H_{23}N_3O_3$ (461,52)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M+H)^+ = 462$

$(M+Na)^+ = 484$

$(M-H)^- = 460$

50

Primjer 131

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2,3-dikarboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2,3-dimetoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

55 Iskorištenje: 80% od teorijskog, $C_{22}H_{17}NO_5$ (375,38)

R_f vrijednost: 0,09 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M+Na)^+ = 398$

$(M-H)^- = 374$

60

Primjer 132trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(imidazol-1-il)-5-fluor-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(imidazol-1-il)-5-fluor-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 62% od teorijskog,

$C_{24}H_{18}FN_3O_3$ (415,43)

R_f vrijednost: 0,17 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 415$

$(M-H)^- = 414$

Primjer 133trans-3-(benzotiofen-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(benzo-tiofen-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 89% od teorijskog,

$C_{19}H_{15}NO_3S$ (337,40)

R_f vrijednost: 0,43 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M+Na)^+ = 360$

$(M-H)^- = 336$

Primjer 134trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-H-(2-karboksi-4-metan-sulfoniloksi-fenil)-amid

0,5 ml (4,37 mino l) metansulfonil klorida doda se polako kap po kap u otopinu od 0,21 g (0,605 mmola) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-hidroksi-fenil)-amida u 15 ml otopine natrijevog hidroksida, uz miješanje pri sobnoj temperaturi, pri čemu se otopinu održava lužnatom dodavanjem otopine natrijevog hidroksida. Po završetku reakcije smjesu se zakiseli s 2N solnom kiselinom, zatim se ekstrahira tri puta s 20 ml etil acetata, ekstrakti se osuše preko natrijevog sulfata i ispare do suhog u vakuumu. Tako dobiven sirov proizvod se očisti kromatografijom na stupcu (silika gel; sredstvo za ispiranje: diklormetan s 2 do 3% etanola).

Iskorištenje: 35% od teorijskog,

$C_{22}H_{19}NO_6S$ (425,46)

R_f vrijednost: 0,27 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 425$

$(M-H)^- = 424$

Primjer 135trans-3-(6-fluor-naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(6-fluor-naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 91% od teorijskog,

$C_{20}H_{14}FNO_3$ (335,34)

R_f vrijednost: 0,19 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M+H)^+ = 336$

$(M+Na)^+ = 358$

$(M-H)^- = 334$

Primjer 136trans-2-metil-3-(6-fluor-naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-2-metil-3-(6-fluor-naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 82% od teorijskog,

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349,37)

R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 349$

$(M-H)^- = 348$

Primjer 137trans-3-(6-fluor-naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(6-fluor-naft-2-il)-akrilne kiseline i 4-fluorantranilne kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom piridina.

Iskorištenje: 14% od teorijskog,

$C_{20}H_{13}F_2NO_3$ (353,32)

R_f vrijednost: 0,19 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 353$

$(M-H)^- = 352$

Primjer 138trans-2-metil-3-(6-fluor-naft-2-il)-akrilna kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-2-metil-3-(6-fluornaft-2-il)-akrilne kiseline i 4-fluor-antranilne kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom piridina.

Iskorištenje: 20% od teorijskog,

$C_{21}H_{15}F_2NO_3$ (367,36)

R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 367$

$(M-H)^- = 366$

Primjer 139trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(2-N,N-dimetilamino-etiloksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(2-N,N-dimetilamino-etil-oksi)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 20% od teorijskog,

$C_{25}H_{26}N_2O_4$ (418,50)

maseni spektar: $M^+ = 418$

$(M-H)^- = 417$

Primjer 1403-(naft-2-il)-butanska kiselina-N-(2-karboksi"-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz 3-(naft-2-il)-butanska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 83% od teorijskog,

$C_{21}H_{19}NO_3$ (333,39)

R_f vrijednost: 0-24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M+H)^+ = 334$

$(M+Na)^+ = 456$

$(M-H)^- = 332$

Primjer 141trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-metilendioksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4,5-metilen-dioksi-enil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 95% od teorijskog,

$C_{22}H_{17}NO_5$ (375,38)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 374$

Primjer 142trans-3-(naft-2-il)-ciklopropankarboksilna kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-ciklopropankarboksilna kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 59% od teorijskog,

$C_{21}H_{17}NO_3$ (331,38)

R_f vrijednost: 0,18 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 330$

Primjer 143

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-jod-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 4-jod-antranilne kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietilamina.

Iskorištenje: 32% od teorijskog, $C_{21}H_{16}JNO_3$ (457,27)

R_f vrijednost: 0,19 (silika gel; diklormetan/etanol = 50:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 456$

Primjer 144

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(4-karboksi-piridin-3-il)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(4-metoksikarbonil-piridin-3-il)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 26% od teorijskog,

$C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332,36)

R_f vrijednost: 0,18 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M+Na)^+ = 355$

$(M-H)^- = 331$

Primjer 145

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(morfolin-1-il-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(morfolin-1-il-karbonil)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 90% od teorijskog,

$C_{26}H_{24}N_2O_5$ (444,49)

R_f vrijednost: 0,27 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $M^+ = 444$

$(M-H)^- = 443$

$(M+Na)^+ = 467$

Primjer 146

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-etil-N-metil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-etil-N-metil-aminokarbonil)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 71% od teorijskog,

$C_{25}H_{24}N_2O_4$ (416,48)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 416$

$(M-H)^- = 415$

Primjer 147

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(piperidin-1-il-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(piperidin-1-il-karbonil)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 77% od teorijskog,

$C_{27}H_{26}N_2O_4$ (442,51)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $M^+ = 442$

$(M-H)^- = 441$

Primjer 148

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(pirolidin-1-il-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(pirolidin-1-il-karbonil)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 80% od teorijskog,

$C_{26}H_{24}N_2O_4$ (428,49)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^+ = 427$

$(M+Na)^+ = 451$

5

Primjer 149

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-izopropil-N-metil-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-izopropil-N-metil-karbonil)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

10

Iskorištenje: 69% od teorijskog,

$C_{26}H_{26}N_2O_4$ (430,50)

R_f vrijednost: 0,24 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 429$

15

$(M+Na)^+ = 453$

Primjer 150

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(4-metil-piperazin-1-il-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(4-metil-piperazin-1-il-karbonil)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

20

Iskorištenje: 40% od teorijskog,

$C_{27}H_{27}N_3O_4$ (457,53)

R_t vrijednost: 0,19 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

25

maseni spektar: $M^+ = 457$

$(M-H)^- = 456$

$(M+Na)^+ = 480$

Primjer 151

trans-3-(naft-2-il)-4,4,4-trifluor-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-4,4,4-trifluor-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksi-karbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

35

Iskorištenje: 76% od teorijskog,

$C_{21}H_{14}F_3NO_3$ (385,34)

R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 384$

$(M+Na)^+ = 408$

Primjer 152

trans-3-(3,4-dibromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-3-(3,4-dibrom-fenil)-but-2-enske kiseline i 2-aminobenzojeve kiseline u dimetilformamidu.

45

Iskorištenje: 16% od teorijskog,

$C_{17}H_{13}Br_2NO_4$ (439,10)

R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol = 50:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 438$

Primjer 153

trans-3-(4-etinilfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(4-trimetil-silaniletinilfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine kalijevog hidroksida u metanolu.

55

Iskorištenje: 53% od teorijskog,

$C_{19}H_{15}NO_3$ (305,34)

R_f vrijednost: 0,6 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 304$

60

Primjer 154trans-3-(3-etilfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3-trimetil-silaniletinilfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine kalijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 60% od teorijskog, $C_{19}H_{15}NO_3$ (305,34)

R_f vrijednost: 0,5 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 304

Primjer 155trans-3-(3,4-dibromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-dibrom-fenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4,5-dimetoksi-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanol/diklormetanu.

Iskorištenje: 40% od teorijskog,

$C_{19}H_{17}Br_2NO_5$ (499, 16)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M^+ = 497/499/501 (izotopi broma)

Primjer 156trans-3-(3,4-dibromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metoksi-5-metil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3,4-dibromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4-metoksi-5-metil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanol/diklormetanu.

Iskorištenje: 59% od teorijskog,

$C_{19}H_{17}Br_2NO_4$ (483,15)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M^+ = 481/83/85 (izotopi broma)

Primjer 157trans-3-(3,5-dibrom-4-etilfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3, 5-dibrom-4-etilfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksi-karbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 49% od teorijskog,

$C_{19}H_{17}Br_2NO_3$ (467,16)

R_f vrijednost: 0,5 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: M^+ = 465/67/69 (izotopi broma)

Primjer 158trans-3-(3-brom-4-klorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3-brom-4-klorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 36% od teorijskog,

$C_{17}H_{13}BrClNO_3$ (394,65)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 392/94/96 (izotopi klor-broma)

Primjer 159trans-3-(3-klor-4-bromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3-klor-4-bromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 36% od teorijskog, $C_{17}H_{13}BrClNO_3$ (394, 65)

R_f vrijednost: 0,4 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 392/94/96 (izotopi klora-broma)

Primjer 160trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-metil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-6-metil-fenil)-amida

i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 76% od teorijskog,

$C_{22}H_{19}NO_3$ (345,41)

R_f vrijednost: 0,4 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

5 maseni spektar: $(M-H)^- = 344$
 $(M+Na)^+ = 368$

Primjer 161

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-metoksi-fenil)-amid

10

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-6-metoksi-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 80% od teorijskog, $C_{22}H_{19}NO_4$ (361,40)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

15 maseni spektar: $(M-H)^- = 360$
 $(M+Na)^+ = 384$

Primjer 162

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-klor-fenil)-amid

20

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-6-klor-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 67% od teorijskog,

$C_{21}H_{16}ClNO_3$ (365,81)

25 R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 364/366$ (izotopi klora)

Primjer 163

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metil-amino-fenil)-amid trifluoracetat

30

650 mg (1,4 mmola) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N-metil-N-terc-butoksikarbonil-amino-fenil)-amida miješa se 18 sati u 10 ml diklormetana i 2 ml trifluoroctene kiseline. Otapalo se izdestilira i ostatak se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gel (sredstvo za ispiranje: diklormetan s 1 do 5% etanola).

Iskorištenje: 79% od teorijskog,

35 $C_{22}H_{20}N_2O_3 \times CF_3COOH$ (360,42/474,44)

R_f vrijednost: 0,7 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 359$
 $M^+ = 360$

Primjer 164

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(bis-2-metoksi-etil-amino-fenil)-amid

40

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-4-(bis-2-metoksi-etil-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

45 Iskorištenje: 79% od teorijskog, $C_{27}H_{30}N_2O_5$ (462,55)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M+H)^+ = 463$

Primjer 165

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5,6-trimetoksi-fenil)-amid

50

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4,5,6-trimetoksi-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 46% od teorijskog,

55 $C_{24}H_{23}NO_6$ (421,45)

R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 420$

Primjer 166

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-amino-fenil)-amid-trifluoracetat

60

Proizveden je analogno primjeru 163 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-terc-butoksi-

karbonilamino-fenil)-amida i trifluoroctene kiselina u diklormetanu.

Iskorištenje: 81% od teorijskog,

$C_{21}H_{18}N_2O_3 \times CF_3COOH$ (346,39/460,413)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

5 maseni spektar: $(M-H)^- = 345$

Primjer 167

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-benzensulfonilamino-fenil)-amid

10 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-1-enska kiselina-N-(2-etoksikarbonil-4-benzensulfonilamino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 82% od teorijskog,

$C_{27}H_{22}N_2O_5S$ (486,55)

R_f vrijednost: 0,4 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

15 maseni spektar: $(M-H)^- = 485$

Primjer 168

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-fluor-fenil)-amid

20 Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-3-fluor-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

Iskorištenje: 33% od teorijskog,

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349,36)

R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

25 maseni spektar: $(M-H)^- = 348$

Primjer 169

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metan-sulfonilamino-fenil)-amid

30 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-etoksikarbonil-4-metan-sulfonilamino-fenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 80% od teorijskog,

$C_{22}H_{20}N_2O_5S$ (424,48)

R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

35 maseni spektar: $(M-H)^- = 423$
 $(M+Na)^+ = 447$

Primjer 170

trans-3-(3-brom-4-klorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

40 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3-brom-4-klorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4,5-dimetoksi-fenil)-amida i otopine kalijeveg hidroksida u metanol/diklormetanu.

Iskorištenje: 15% od teorijskog,

$C_{19}H_{17}BrClNO_5$ (454,70)

45 R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 452/54/56$ (izotopi brom-klor)

Primjer 171

trans-3-(3-klor-4-bromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid

50 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(3-klor-4-bromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-4,5-dimetoksi-fenil)-amida i otopine kalijeveg hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 45% od teorijskog,

$C_{19}H_{17}BrClNO_5$ (454,70)

55 R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 452/54/56$ (izotopi brom-klor)

Primjer 172

trans-3-(4-jodfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

60 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(4-jodfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonilfenil)-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanol/vodi.

Iskorištenje: 16% od teorijskog,
 $C_{17}H_{14}JNO_3$ (407,21)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 406$

5 **Primjer 173**

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-metil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-4-metil-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.

10 $C_{25}H_{24}N_2O_4$ (416,41)
 R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 415$

Primjer 179

15 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2,5-bis-hidroksimetil-fenil)-amid

1,0 g (2,5 mmola) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2,5-bis-metoksikarbonil-fenil) -amida se otopi u 70 ml tetrahidrofurana, doda se 10 ml (10 mmolova) litijevog trietil borhidrida (1 molarni u tetrahidrofuranu) pri -70°C i polako se zagrije na sobnu temperaturu. Zatim se kap po kap doda 100 ml vode i ekstrahira s etil acetatom. Sjedinjeni organski ekstrakti se osuše i ispare do kraja. Ostatak se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: petrol eter/etil acetat = 7:3).

20 Iskorištenje: 25% od teorijskog,
 $C_{22}H_{21}NO_3$ (347,41)
 R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; petrol eter/etil acetat = 4:6)
 25 maseni spektar: $(M-H)^- = 346$
 $(M+Na)^+ = 370$

Primjer 180

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(metil-aminokarbonil)-fenil]-amid

30 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(metil-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.
 Iskorištenje: 30% od teorijskog,
 $C_{23}H_{20}N_2O_4$ (388, 42)
 35 R_f vrijednost: 0,36 (silika gel; diklormetan/etanol 3:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 387$
 $(M+Na)^+ = 411$

Primjer 181

40 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(dimetilaminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(dimetil-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.

Iskorištenje: 41% od teorijskog,
 45 $C_{24}H_{22}N_2O_4$ (402,45)
 R_f vrijednost: 0,43 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 401$
 $(M+Na)^+ = 425$

50 **Primjer 182**

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-brom-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-4-brom-benzojeve kiseline u piridinu. Iskorištenje: 58% od teorijskog, $C_{21}H_{16}BrNO_3$ (410,27)

55 R_f vrijednost: 0,65 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 408/410$

Primjer 183

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-hidroksi-metil-fenil)-amid

60 1,0 g (1,8 mmol) of trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-(terc-butil-difenilsilaniloksimetil)-fenil]-amida se miješa 6 sati u 30 ml tetrahidrofurana i 2 ml (2 mmola) tetrabutylamonijevog fluorida (1 molarni u tetrahidrofuranu).

Otapalo se izdestilira, ostatak se podijeli između etil acetata i vode, sjedinjeni organski ekstrakti se osuše i ispare do kraja. Sirov proizvod se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: diklormetan/etanol 0 do 2%). Iskorištenje: 67% od teorijskog,

$C_{21}H_{19}NO_2$ (317,39)

5 R_f vrijednost: 0,7 (silika gel; toluen/etil acetat/ledena octena kiselina = 50:45:5)

maseni spektar: $(M-H)^- = 316$

$(M+Na)^+ = 340$

Primjer 184

10 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-hidroksi-metil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-hidroksi-metil-fenil)-amid i otopine kalijevo hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 33% od teorijskog,

15 $C_{22}H_{19}NO_4$ (361,39)

R_f vrijednost: 0,5 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 360$

$(M+Na)^+ = 384$

Primjer 185

20 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N-metil-N-terc-butoksikarbonilamino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N-metil-N-terc-butoksikarbonilamino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

25 Iskorištenje: 77% od teorijskog,

$C_{27}H_{28}N_2O_5$ (460,53)

R_f vrijednost: 0,7 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 459$

$(M+Na)^+ = 483$

Primjer 186

30 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(N-terc-butoksikarbonilamino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(N-terc-butoksikarbonil-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

35 Iskorištenje: 96% od teorijskog,

$C_{26}H_{26}N_2O_5$ (446,50)

R_f vrijednost: 0,6 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 445$

40 $(M+Na)^+ = 469$

Primjer 187

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(fenil-aminokarbonilamino)-fenil]-amid

45 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(fenilamino-karbonil-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 97% od teorijskog,

$C_{28}H_{23}N_3O_4$ (465,51)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

50 maseni spektar: $(M-H)^- = 464$

$(M+Na)^+ = 488$

Primjer 188

55 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(metil-aminokarbonilamino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(metilamino-karbonil-amino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.

Iskorištenje: 91% od teorijskog,

$C_{23}H_{21}N_3O_4$ (403,44)

60 R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 402$

$(M+Na)^+ = 426$

Primjer 189trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-trifluometil-fenil)-amid

- 5 Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 2-amino-5-trifluometil-benzojeve kiseline u tetrahidrofuranu s dodatkom trietil-amina.
 Iskorištenje: 13% od teorijskog,
 $C_{26}H_{16}F_3NO_3$ (399,37)
 R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 10 maseni spektar: $(M-H)^- = 398$

Primjer 190trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(fenil-etilaminokarbonilamino)-fenil]-amid

- 15 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(feniletil-aminokarbonilamino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 95% od teorijskog,
 $C_{30}H_{27}N_3O_4$ (493,56)
 R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 20 maseni spektar: $(M-H)^- = 492$

Primjer 191trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(4-fenoksifwnilaminokarbonilamino)-fenil]-amid

- 25 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(4-fenoksi-fenilamino-karbonilamino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 98% od teorijskog,
 $C_{34}H_{27}N_3O_5$ (557, 61)
 R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol 9:1)
 30 maseni spektar: $(M-H)^- = 556$

Primjer 192trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(benzil-sulfonilamino)-fenil]-amid

- 35 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(benzil-sulfonilamino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 100% od teorijskog,
 $C_{28}H_{24}N_2O_4S$ (500,58)
 R_f vrijednost: 0,4 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 40 maseni spektar: $(M-H)^- = 499$

Primjer 193trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(piridin-3-il-aminokarbonilaminol)-fenil]-amid

- 45 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-etoksikarbonil-4-(piridin-3-il-aminokarbonilamino)-fenil]-amida i otopine natrijevog hidroksida u metanolu.
 Iskorištenje: 53% od teorijskog,
 $C_{27}H_{22}N_4O_4$ (466,50)
 R_f vrijednost: 0,25 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)
 50 maseni spektar: $(M-H)^- = 465$

Primjer 194trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(karboksimetil-aminokarbonil)-fenil]-amid

- 55 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(metoksi-karbonil-metil-aminokarbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.
 Iskorištenje: 37% od teorijskog,
 $C_{24}H_{20}N_2O_6$ (432,43)
 R_f vrijednost: 0,4 (silika gel; diklormetan/etanol = 1:4)
 60 maseni spektar: $(M-H)^- = 431$

Primjer 195trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-metil-N-karboksimetil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-metil-N-metoksi-karbonilmetil-aminokarbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 6% od teorijskog,

$C_{25}H_{22}N_2O_6$ (446,46)

R_f vrijednost: 0,35 (silika gel; diklormetan/etanol 1:4)

maseni spektar: $(M-H)^- = 445$

Primjer 196trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-H-[2-karboksi-5-(N-benzil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-benzil-aminokarbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 100% od teorijskog,

$C_{29}H_{24}N_2O_4$ (464,52)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 463$

$(M+Na)^+ = 487$

Primjer 197trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(pirolidinil-lil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(pirolidin-1-il-aminokarbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 58% od teorijskog,

$C_{26}H_{25}N_3O_4$ (443,50)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 442$

$(M+Na)^+ = 466$

Primjer 198trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2-aminoetil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(2-amino-etil-amino-karbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 58% od teorijskog,

$C_{24}H_{23}N_3O_4$ (417,46)

R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol/ amonijak = 50:45:5)

maseni spektar: $(M-H)^- = 416$

$(M+Na)^+ = 440$

Primjer 199trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2-terc-butoksikarbonilaminoetil-aminokarbonil)-fenil]-amid

60 mg (0,27 mmola) di-terc-butildikarbonata doda se u otopinu od 0,1 g (0,24 mmola) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2-aminoetil-aminokarbonil)-fenil]-amida, 0,25 ml 1 molarne otopine natrijevog hidroksida i 1 ml tetrahidrofurana i miješa se 2 sata. Tetrahidrofuran se izdestilira u vakuumu. Ostatak se razrijedi s vodom, zakiseli s limunskom kiselinom i ekstrahira s etil acetatom. Sjedinjeni organski ekstrakti se osuše i ispare do kraja.

Iskorištenje: 64% od teorijskog, $C_{29}H_{31}N_3O_6$ (517,58)

R_f vrijednost: 0,8 (silika gel; diklormetan/etanol/amonijak = 50:45:5)

maseni spektar: $(M-H)^- = 516$

$(M+Na)^+ = 540$

Primjer 200trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-fenil-aminokarbonil-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-fenilamino-karbonil-fenil)-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 83% od teorijskog,

$C_{28}H_{22}N_2O_4$ (450,49)

R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
maseni spektar: (M-H)⁺ = 449

Primjer 201

5 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[N-(2-metoksi-1-metil-etil)-aminokarbonil]-fenil}-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[N-(2-metoksi-1-metil-etil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 69% od teorijskog,

10 C₂₆H₂₆N₂O₅ (446,50)

R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: (M-H)⁺ = 445

Primjer 202

15 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-piperidin-1-il-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-piperidin-1-il-aminokarbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 51% od teorijskog,

20 C₂₇H₂₇N₃O₄ (457,53)

R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; toluen/etil acetat/ledena octena kiselina = 50:45:5)

maseni spektar: (M-H)⁺ = 456

M⁺ = 457

Primjer 203

25 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-ciklopentil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-ciklo-pentil-amino-karbonil)-fenil]-amida i otopine kalij evog hidroksida u etanolu.

30 Iskorištenje: 58% od teorijskog,

C₂₇H₂₆N₂O₄ (442,52)

R_f vrijednost: 0,6 (silika gel; toluen/etil acetat/ledena octena kiselina = 50:45:5)

maseni spektar: (M-H)⁺ = 441

M⁺ = 457

Primjer 204

35 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-cikloheksil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-ciklo-heksil-amino-karbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

40 Iskorištenje: 81% od teorijskog,

C₂₈H₂₈N₂O₄ (456,54)

R_f vrijednost: 0,42 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: (M-H)⁺ = 455

Primjer 205

45 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-ciklopropil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-ciklo-propil-amino-karbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

50 Iskorištenje: 59% od teorijskog,

C₂₅H₂₂N₂O₄ (414,46)

R_f vrijednost: 0,35 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: (M-H)⁺ = 413

Primjer 206

55 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[N-(2,2,2-trifluoretil)-aminokarbonil]-fenil}-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[N-(2,2,2-trifluoretil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

60 Iskorištenje: 65% od teorijskog,

C₂₄H₁₉F₃N₂O₄ (456,42)

R_f vrijednost: 0,35 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)
maseni spektar: (M-H)⁻ = 455

Primjer 207

5 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-[N-(2-dimetilaminoetil)-aminokarbonil]-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[N-(2-dimetilamino-etil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 37% od teorijskog,

10 C₂₆H₂₇N₃O₄ (445,52)

R_f vrijednost: 0,1 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 444

Primjer 208

15 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[N-(3-dimetilaminopropil)-aminokarbonil]-fenil}-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[N-(3-dimetilamino-propil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 29% od teorijskog,

20 C₂₇H₂₉N₃O₄ (459,55)

R_f vrijednost: 0,1 (silika gel; dioklorometan/etanol = 4:1)

maseni spektar: (M-H)⁺ = 458

Primjer 209

25 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[N-(2-metoksietil)-aminokarbonil]-fenil}-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[N-(2-metoksietil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 71% od teorijskog,

30 C₂₅H₂₄N₂O₅ (432,48)

R_f vrijednost: 0,35 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 431

Primjer 210

35 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-morfolin-4-il)-aminokarbonil]-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-morfolin-4-il)-aminokarbonil]-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 69% od teorijskog,

40 C₂₆H₂₅N₃O₅ (459,50)

R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 458
(M+Na)⁺ = 482

Primjer 211

45 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-ciklobutil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-ciklo-butil-amino-karbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

50 Iskorištenje: 87% od teorijskog,

C₂₆H₂₄N₂O₄ (428,49)

R_f vrijednost: 0,47 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 427

Primjer 212

55 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[N-(4-metilpiperazin-1-il)-aminokarbonil]-fenil}-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[N-(4-metilpiperazin-1-il)-aminokarbonil]-fenil}-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

60 Iskorištenje: 36% od teorijskog, C₂₇H₂₈N₄O₄ (472,55)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:7)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 471

$$(M+Na)^+ = 495$$

$$(M+H)^+ = 473$$

Primjer 213

5 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2-metil-hidrazino-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(2-metil-hidrazino-karbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi.

Iskorištenje: 62% od teorijskog,

10 $C_{23}H_{21}N_3O_4$ (403,44)

maseni spektar: $(M-H)^- = 402$

$$(M+Na)^+ = 426$$

Primjer 214

15 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2-benzoil-hidrazino-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(2-benzoil-hidrazino-karbonil)-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

Iskorištenje: 21% od teorijskog,

20 $C_{29}H_{23}N_3O_5$ (493,52)

R_f vrijednost: 0,55 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 492$

Primjer 215

25 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2,2-dimetilhidrazinokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N,N-di-metil-hidrazino-karbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi.

Iskorištenje: 77% od teorijskog,

30 $C_{24}H_{23}N_3O_4$ (417,46)

R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 416$

$$(M+Na)^+ = 440$$

Primjer 216

35 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(1,2-dimetilhidrazino-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(1,2-dimetilhidrazinokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi.

40 Iskorištenje: 77% od teorijskog,

$C_{24}H_{23}N_3O_4$ (417,46)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gsl; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 416$

$$(M+Na)^+ = 440$$

Primjer 217

45 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-prop-2-inil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-prop-2-inil-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.

50 Iskorištenje: 65% od teorijskog,

$C_{25}H_{20}N_2O_4$ (412,44)

R_f vrijednost: 0,46 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 411$

55 $(M+Na)^+ = 435$

Primjer 218

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-izobutilaminokarbonil)-fenil]-amid

60 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-izobutilaminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.

Iskorištenje: 58% od teorijskog,

$C_{26}H_{26}N_2O_4$ (430,50)

R_f vrijednost: 0,41 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 429$

$(M+Na)^+ = 453$

Primjer 219

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-(piridin-3-il-metil)-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-(piridin-3-il-metil)-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.

Iskorištenje: 39% od teorijskog,

$C_{28}H_{23}N_3O_4$ (465,51)

R_f vrijednost: 0,21 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 464$

Primjer 220

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-(2-metiltio-etil)-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-(2-metiltio-etil)-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.

Iskorištenje: 45% od teorijskog,

$C_{25}H_{24}N_2O_4S$ (448,54)

R_f vrijednost: 0,41 (silika gel; diklormetan/etanol 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 447$

Primjer 221

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-(2-hidroksi-etil)-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-(2-hidroksi-etil)-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.

Iskorištenje: 68% od teorijskog,

$C_{24}H_{22}N_2O_5$ (418,45)

R_f vrijednost: 0,20 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 417$

Primjer 222

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2-terc-butoksikarbonilhidrazino-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(2-terc-butoksikarbonilhidrazino-karbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.

Iskorištenje: 48% od teorijskog, $C_{27}H_{27}N_3O_6$ (489,53)

R_f vrijednost: 0,38 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 488$

Primjer 223

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2,5-dihidropirol-1-il-karbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(2,5-dihidropirol-1-il-karbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/vodi.

Iskorištenje: 73% od teorijskog,

$C_{26}H_{22}N_2O_4$ (426,47)

R_f vrijednost: 0,48 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 425$

$(M+Na)^+ = 449$

Primjer 224

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(alil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(alilamino-karbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u metanol/ vodi.

Iskorištenje: 68% od teorijskog,

$C_{25}H_{22}N_2O_4$ (414,46)

R_f vrijednost: 0,44 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 413

(M+Na)⁺ = 437

5 **Primjer 225**

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(3-hidroksi-1-propinil)fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(3-hidroksi-1-propinil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi.

10 Iskorištenje: 27% od teorijskog,

C₂₄H₁₉NO₄ (385,42)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 384

15 **Primjer 226**

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-benzil-amino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-benzil-amino-fenil]-amida i otopine kalijevog hidroksida u metanolu.

20 Iskorištenje: 87% od teorijskog,

C₂₈H₂₄N₂O (436,51)

R_f vrijednost: 0,25 (silika gel; diklormetan/etanol 49:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 435

25 **Primjer 227**

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-(2-dimetilamino-etil)-amino)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-(2-dimetilamino-etil)-amino)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 86% od teorijskog,

30 C₂₅H₂₇N₃O₃ (417,51)

R_f vrijednost: 0,15 (silika gel; diklormetan/etanol = 1:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 416

Primjer 228

35 trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(6-karboksi-kinolin-5-il)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 5-amino-6-karboksi-kinolina u dimetilformamidu s dodatkom trietilamina i zatim reakcijom analognom primjeru 2 s litijevim hidroksidom u metanol/vodi.

40 Iskorištenje: 17% od teorijskog,

C₂₄H₁₈N₂O₃ (382,42)

R_f vrijednost: 0,7 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 381

45 **Primjer 229**

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(4-karboksi-3-bi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 31 iz klorida trans-(naft-2-il)-but-2-enske kiseline i 3-amino-bifenil-4-karboksilne kiseline u piridinu s dodatkom 2-dimetilamino-piridina.

50 Iskorištenje: 29% od teorijskog,

C₂₇H₂₁NO₃ (407,47)

R_f vrijednost: 0,7 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 406

55 **Primjer 230**

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-izopropilaminokarbonilamino)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-izopropilaminokarbonilamino)-amida i otopine kalijevog hidroksida u etanolu.

60 Iskorištenje: 31% od teorijskog,

C₂₅H₂₅N₃O₄ (431,49)

maseni spektar: (M-H)⁻ = 430

Primjer 231trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-(piridin-2-il-metil)-aminokarbonil)-fenil]-amid

- 5 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-(piridin-2-il-metil)-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 34% od teorijskog, $C_{28}H_{23}N_3O_4$ (465,51)
 R_f vrijednost: 0,35 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)
 maseni spektar: $(M-H)^+ = 464$

Primjer 232trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-(piridin-4-il-metil)-aminokarbonil)-fenil]-amid

- 15 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-(piridin-4-il-metil)-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 31% od teorijskog, $C_{28}H_{23}N_3O_4$ (465,51)
 R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 464$

Primjer 233trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[N-(piridin-3-il-metil)-N-metil-amino]-karbonil}-fenil}-amid

- 25 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[N-(piridin-3-il-metil)-N-metil-amino]-karbonil}-fenil}-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 51% od teorijskog, $C_{29}H_{25}N_3O_4$ (479,54)
 R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 478$

Primjer 234trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-(piridin-4-il)-aminokarbonil)-fenil]-amid

- 35 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(N-(piridin-4-il)-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 44% od teorijskog, $C_{27}H_{21}N_3O_4$ (451,48)
 R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 450$
 $M^+ = 451$

Primjer 235trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[(1-metil-piperidin-4-il-metil)-aminokarbonil]-fenil}-amid
hidroklorid

- 45 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[(1-metil-piperidin-4-il-metil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi i zatim obradom s HCl.
 Iskorištenje: 52% od teorijskog, $C_{29}H_{31}N_3O_4 \cdot x HCl$ (485,59/522,05)
 R_f vrijednost: 0,2 (RP 18 reverzne faze; metanol/5% natrijevog klorida = 6:4)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 484$
 $(M+H)^+ = 486$

Primjer 236trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[(1-terc-butoksikarbonil-piperidin-4-il-metil)-aminokarbonil]-fenil}-amid

- 55 Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[(1-terc-butoksikarbonil-piperidin-4-il-metil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 39% od teorijskog, $C_{33}H_{37}N_3O_6$ (571,67)
 R_f vrijednost: 0,5 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 570$

Primjer 237

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-ilamino)-karbonil]-fenil}-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-ilamino)-karbonil]-fenil}-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 31% od teorijskog, $C_{29}H_{29}N_3O_4$ (483,57)

R_f vrijednost: 0,2 (RP 18 reverzne faze; metanol/5% natrijevog klorida = 6:4)

maseni spektar: $(M+H)^+ = 484$

Primjer 238

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(2-karboksi-etil-aminokarbonil)-fenil]-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-metoksikarbonil-5-(2-metoksikarbonil-etil-aminokarbonil)-fenil]-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 80% od teorijskog, $C_{25}H_{22}N_2O_6$ (446,46)

R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 445$

Primjer 239

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-aminokarbonil]-fenil}-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 26% od teorijskog, $C_{26}H_{22}N_4O_4$ (454,48)

R_f vrijednost: 0,7 (silika gel; etil acetat/etanol/amonijak = 10:9:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 453$

Primjer 240

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[N-(2-acetilaminoetil)-aminokarbonil]-fenil}-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-metoksikarbonil-5-[N-(2-acetilamino-etil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i litijevog hidroksida u tetrahidrofuran/vodi. Iskorištenje: 100% od teorijskog, $C_{26}H_{25}N_3O_4$ (459,50)

R_f vrijednost: 0,2 (silika gel; diklormetan/etanol = 3:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 458$

Primjer 241

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-[N-(piperidin-4-ilmetil)-aminokarbonil]-fenil)-amid trifluoroacetat

Proizveden je analogno primjeru 163 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-{2-karboksi-5-[N-(1-terc-butoksikarbonil-piperidin-4-ilmetil)-aminokarbonil]-fenil}-amida i trifluorooctene kiseline u diklormetanu. Iskorištenje: 98% od teorijskog,

$C_{28}H_{29}N_3O_4 \times CF_3COOH$ (471,58/585,58)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 4:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 470$
 $(M+H)^+ = 472$

Primjer 242

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-pirolidino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-pirolidino-fenil)-amida i otopine kalijevog hidroksida u tetrahidrofuranu. Iskorištenje: 41% od teorijskog,

$C_{25}H_{24}N_2O_3$ (400,48)

R_f vrijednost: 0,3 (silika gel; diklormetan/etanol = 49:1)

maseni spektar: $(M-H)^- = 399$

Primjer 243

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-izopropilamino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-izopropil-amino-

fenil)-amida i otopine kalijeveg hidroksida u tetrahidrofuranu. Iskorištenje: 83% od teorijskog,
 $C_{24}H_{24}N_2O_3$ (388,47)
 R_f vrijednost: 0,4 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 387$
 $M^+ = 388$

Primjer 244

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-propilamino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-propil-amino-fenil)-amida i otopine kalijeveg hidroksida u metanolu. Iskorištenje: 74% od teorijskog,
 $C_{24}H_{24}N_2O_3$ (388,47)
 R_f vrijednost: 0,4 (silika gel; diklormetan/etanol = 19:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 387$

Primjer 245

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-morfolino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-morfolino-fenil)-amida i otopine kalijeveg hidroksida u metanolu. Iskorištenje: 71% od teorijskog,
 $C_{25}H_{24}N_2O_3$ (416,48)
 R_f vrijednost: 0,6 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 415$

Primjer 246

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-fenil-amino-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-fenilamino-fenil)-amida i otopine kalijeveg hidroksida u metanolu. Iskorištenje: 97% od teorijskog,
 $C_{27}H_{22}N_2O_3$ (422,49)
 R_f vrijednost: 0,79 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 421$

Primjer 247

trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-5-(3-dimetil-amino-prop-1-inil)-fenil)-amida i litijevog hidroksida u mješavini tetrahidrofurana i vode. Iskorištenje: 82% od teorijskog,
 $C_{26}H_{24}N_2O_3$ (412,49)
 R_f vrijednost: 0,22 (silika gel; dikloraetan/etanol = 4:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 411$
 $(M+H)^+ = 413$
 $M^+ = 412$

Primjer 248

trans-3-(izokinolil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid

Proizveden je analogno primjeru 2 iz trans-3-(izokinolil)-but-2-enska kiselina-N-(2-metoksikarbonil-fenil)-amida i litijevog hidroksida u mješavini tetrahidrofurana i vode. Iskorištenje: 69% od teorijskog,
 $C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332,36)
 R_f vrijednost: 0,48 (silika gel; diklormetan/etanol = 9:1)
 maseni spektar: $(M-H)^- = 331$
 $(M+H)^+ = 333$
 $(M+Na)^+ = 355$

Primjer 249

Tablete koje sadrže 50 mg aktivne tvari

aktivna tvar	50,0 mg
kalcijev fosfat	70,0 mg
laktoza	40,0 mg
kukuruzni škrob	35,0 mg

polivinilpirolidon	3,5 mg
magnezijev stearat	<u>1,5 mg</u>
	200,0 mg

5 Priprava:

Aktivnu tvar, CaHPO_4 , laktozu i kukuruzni škrob se jednoliko navlaži s vodenom otopinom PVP-a. Smjesu se propusti kroz sito od 2 mm, osuši se u sušilici s optočnim zrakom pri 50°C i ponovno prosije. Kad se umiješa lubrikant, granule se isprešaju na stroju za proizvodnju tableta.

10 **Primjer 250**

Prevučene tablete koje sadrže 50 mg aktivne tvari

aktivna tvar	50,0 mg
lizin	25,0 mg
15 laktoza	60,0 mg
kukuruzni škrob	34,0 mg
želatina	10,0 mg
magnezijev stearat	<u>1,0 mg</u>
	180,0 mg

20

Priprava:

Aktivnu tvar se pomiješa s pomoćnim tvarima i navlaži s vodenom otopinom želatine. Nakon sijanja i sušenja, granule se pomiješaju s magnezijevim stearatom i isprešaju u oblik jezgri tableta.

25 Tako proizvedene jezgre prevlače se s prevlakom poznatim metodama. U suspenziju ili otopinu prevlake može se dodati bojilo.

Primjer 251

30 Prevučene tablete koje sadrže 100 mg aktivne tvari

aktivna tvar	100,0 mg
lizin	50,0 mg
laktoza	86,0 mg
kukuruzni škrob	50,0 mg
35 polivinilpirolidon	2,8 mg
mikrokristalinična celuloza	60,0 mg
magnezijev stearat	<u>1,2 mg</u>
	350,0 mg

40 Priprava:

Aktivnu tvar se pomiješa s pomoćnim tvarima i navlaži s vodenom otopinom PVP-a. Vlažnu masu se propusti kroz sito od 1,5 mm i osuši pri 45°C . Nakon sušenja, masu se ponovno prosije i doda se magnezijev stearat. Tu smjesu se preša u oblik jezgri tableta.

45 Tako proizvedene jezgre prevlače se s prevlakom poznatim metodama. U suspenziju ili otopinu prevlake može se dodati bojilo.

Primjer 252

50 Kapsule koje sadrže 250 mg aktivne tvari

aktivna tvar	250,0 mg
kukuruzni škrob	68,5 mg
magnezijev stearat	<u>1,5 mg</u>
	320,0 mg

55

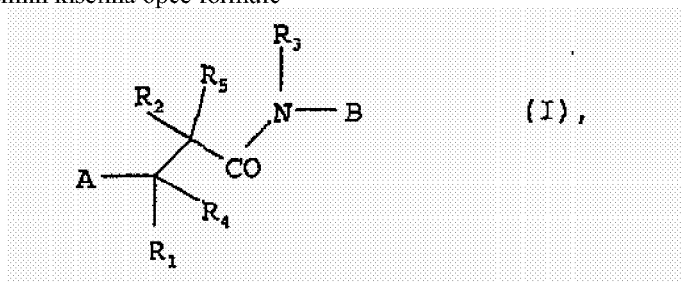
Priprava

Zajedno se pomiješa aktivnu tvar i kukuruzni škrob i navlaži s vodom. Vlažnu masu se prosije i osuši. Suhe granule se prosiju i pomiješaju s magnezijevim stearatom. Gotovu smjesu se pakira u tvrde želatinske kapsule veličine 1.

60

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Upotreba amida karboksilnih kiselina opće formule



u kojoj

R_1 predstavlja vodikov atom, C_{1-3} -alkil ili trifluor-metilnu skupinu,

R_2 predstavlja vodik, fluor, klor ili atom broma, C_{1-3} -alkil, C_{3-7} -cikloalkil ili C_{1-3} -alkoksi skupinu ili također, ako svaki od R_4 i R_5 predstavlja vodikov atom, R_1 i R_2 zajedno tvore n - C_{1-3} -alkilensku skupinu prema potrebi supstituiranu sa C_{1-3} -alkilnom skupinom,

R_3 predstavlja vodikov atom ili C_{1-5} -alkilnu skupinu,

svaki od R_4 i R_5 predstavlja vodikov atom ili zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik,

A predstavlja fenilnu, naftilnu ili tetrahidronaftilnu skupinu supstituiranu s fluorom, klorom, bromom ili s atomom joda, sa C_{1-6} -alkilom, C_{3-7} -cikloalkilom, fenilom, C_{1-3} -alkoksi, cijano, trifluormetilom ili nitro skupinom, pri čemu gore spomenute monosupstituirane fenilna i naftilna skupina mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom ili s atomom broma, sa C_{1-3} -alkilnom ili C_{1-3} -alkoksi skupinom i gore spomenute disupstituirane fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane sa C_{1-3} -alkilom ili C_{1-3} -alkoksi skupinom,

naftilnu skupinu,

kromansku ili kromensku skupinu u kojoj metilenska skupina može biti zamijenjena s karbonilnom skupinom, 5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu prema potrebi supstituiranu u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili s atomom broma, sa C_{1-3} -alkilnom ili C_{1-3} -alkoksi skupinom, pri čemu 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C_{1-3} -alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atomom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C_{1-3} -alkilnom skupinom i kisik ili sumporni atomom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenilni prsten može također biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma, sa C_{1-3} -alkilom ili C_{1-3} -alkoksi skupinom,

fenilvinilnu skupinu ili

R_1 zajedno s A i ugljikovim atomom između njih tvore C_{3-7} -cikloalkilidensku skupinu na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenilni prsten može dodatno biti supstituiran s jednom ili dvije C_{1-3} -alkilne ili C_{1-3} -alkoksi skupine, i pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, i

B predstavlja 5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu supstituiranu s karboksi skupinom ili skupinu koja se može in vivo prevesti u karboksi skupinu,

fenilnu ili naftilnu skupinu, od kojih svaka može biti supstituirana s karboksi skupinom, sa skupinom koju se može in vivo prevesti u karboksi skupinu ili sa skupinom koja ima negativan naboj pod fiziološkim uvjetima, pri čemu gore spomenute fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane

s fluorom, klorom, bromom ili s atomom joda,

sa C_{1-3} -alkilnom, trifluormetilnom, fenilnom, hidroksi, C_{1-3} -alkoksi, C_{1-3} -alkilsulfoniloksi, fenilsulfoniloksi, karboksi, C_{1-3} -alkoksi karbonilnom, formilnom, C_{1-3} -alkil-karbonilnom, C_{1-3} -alkilsulfonilnom, fenilsulfonilnom, nitro, pirolidino, piperidino, morfolino, N-(C_{1-3} -alkil)-piperazino, aminosulfonilnom,

C₁₋₃-alkilaminosulfonilnom ili di-(C₁₋₃-alkil)-aminosulfonilnom skupinom,

sa C₁₋₃-alkilnom skupinom koja je supstituirana s hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, amino, C₁₋₄-alkilamino, di-(C₁₋₄-alkil)-amino, C₃₋₇-cikloalkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, piperazino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

s n-C₂₋₃-alkoksi, C₂₋₃-alkenilnom ili C₂₋₃-alkinilnom skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s amino skupinom, s N-(C₁₋₃-alkil)-amino ili N,N-di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom u kojoj alkilna skupina može u svakom slučaju biti supstituirana u položaju 2 ili 3 u odnosu prema dušikovom atomu sa C₁₋₃-alkoksi skupinom, s N-fenilamino, N- (fenil-C₁₋₃-alkil)-amino ili N- (piridil-C₁₋₃-alkil)-amino skupinom, pri čemu u svakom slučaju vodikov atom gore spomenutih amino skupina može biti supstituiran sa C₁₋₃-alkilsulfonilom, fenil-C₁₋₃-alkilsulfonilom ili fenilsulfonilnom skupinom ili sa C₁₋₇-alkilnom skupinom, koja može biti zamijenjena u položaju 2 do 5 sa C₁₋₃-alkoksi, cijano, amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino ili tetrazolilnom skupinom,

s aminokarbonilnom ili C₁₋₃-alkilaminokarbonilnom skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu sa C₁₋₄-alkilnom skupinom koja može biti supstituirana s vinilnom, etinilnom, fenilnom, piridilnom, imidazolilnom, karboksi ili trifluometilnom skupinom ili, s izuzetkom položaja 2 prema aminokarbonilnom dušikovom atomu, s hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkiltio, amino, C₁₋₃-alkil-amino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, C₁₋₄-alkanoil-amino ili sa C₁₋₅-alkoksikarbonilamino skupinom,

sa C₃₋₇-cikloalkilnom, C₅₋₉-azabicykloalkilnom, fenilnom, piridilnom, C₁₋₃-alkoksi ili di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

sa C₁₋₃-alkilnom skupinom koja je supstituirana s piperidin-3-ilnom ili piperidin-4-ilnom skupinom prema potrebi supstituiranom u položaju 1 sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksikarbonilnom skupinom, ili

s amino, C₁₋₃-alkilamino ili fenil-C₁₋₃-alkilamino skupinom prema potrebi supstituiranom na amino dušikovom atomu sa C₁₋₄-alkanoilnom, C₁₋₅-alkoksi i karbonilnom, benzoilnom, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

s karbonilnom skupinom supstituiranom s pirolidino, pirolino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

sa sulfonilnom skupinom supstituiranom s amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

s amino ili N-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom koja je supstituirana u svakom slučaju na amino dušikovom atomu sa supstituentom iz skupine koju čine aminokarbonil, C₁₋₃-alkilaminokarbonil, fenil-C₁₋₃-alkilaminokarbonil, fenil-aminokarbonil, fenoksifenilaminokarbonil, piridilaminokarbonil, pirolidinokarbonil, piperidinokarbonil, morfolinokarbonil ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazinokarbonilna skupina, pri čemu bilo koji vodikov atom prisutan u gore spomenutim aminokarbonilnim skupinama može dodatno biti supstituiran sa C₁₋₃-alkilnom skupinom,

s 5- ili 6-članom heteroarilnom skupinom,

s dihidro-oksazolilnom, dihidro-imidazolilnom, 2-okso-pirolidino, 2-okso-piperidino ili 2-okso-heksametilenimino skupinom na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma,

s etinilnom skupinom supstituiranom s fenilnom, hidroksimetilnom ili dimetilamino skupinom, pri čemu

dodatno gore spomenute mono- ili disupstituirane fenilne skupine mogu biti supstituirane s drugim fluorom, klorom ili atomom broma ili s jednom ili dvije druge C₁₋₃-alkilne ili C₁₋₃-alkoksi skupine i dvije C₁₋₃-alkoksi skupine u položaju o mogu biti zamijenjene s metilendioksi skupinom,

i gore spomenute 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a gore spomenute 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom i kisik ili

sumporni atom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenilni prsten može biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili s atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pri čemu gore spomenute 5-člane monocikličke heteroarilne skupine u ugljikovom kosturu mogu dodatno biti supstituirane sa C₁₋₄-alkilnom, trifluormetilnom, fenilnom ili furanilnom skupinom i s drugom C₁₋₃-alkilnom skupinom,

dok amino i imino skupine spomenute u definiciji gore spomenutih skupina mogu dodatno biti supstituirane sa skupinom koja se može odcijepiti in vivo,

njihovih izomera i njihovih soli, posebno njihovih fiziološki prihvatljivih soli,

naznačena time, da se oni koriste za inhibiciju telomerase.

2. Amidi karboksilnih kiselina opće formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

R₁ predstavlja vodikov atom, C₁₋₃-alkilnu ili trifluor-metilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodik, fluor, klor ili atom broma, C₁₋₃-alkil, C₃₋₇-cikloalkil ili C₁₋₃-alkoksi skupinu ili, ako svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom, R₁ i R₂ zajedno tvore n-C₁₋₃-alkilensku skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom,

R₃ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₅-alkilnu skupinu, svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik,

A predstavlja fenil, naftil ili tetrahidronaftilnu skupinu supstituiranu s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda, sa C₁₋₆-alkilnom, C₃₋₇-cikloalkilnom, fenilnom, C₁₋₃-alkoksi, cijano, trifluormetilnom ili nitro skupinom, pri čemu gore spomenute monosupstituirane fenilna i naftilna skupina mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom ili s atomom broma, sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom i gore spomenute disupstituirane fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pod uvjetom da

A nije fenilna skupina koja je supstituirana s halogenim atomom, s metilnom, pentilnom, C₁₋₃-alkoksi ili fenilnom skupinom ili s dvije C₁₋₃-alkoksi skupine, ako

R₃ predstavlja vodikov atom,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu, i

A nije fenilna skupina supstituirana s metilnom ili fenilnom skupinom ako

svaki od R₁ i R₂ predstavlja vodikov atom,

R₃ je vodikov atom,

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

naftilnu skupinu,

kromansku ili kromensku skupinu u kojoj metilenska skupina može biti zamijenjena s karbonilnom skupinom,

5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu prema potrebi supstituiranu u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, pri čemu 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atomom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C₁₋₃-alkilnom skupinom i kisik ili sumporni atomom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenutu monocikličku heteroarilnu skupinu preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenilni prsten može također biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma, sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom,

fenilvinilnu skupinu ili

R₁ zajedno s A i ugljikovim atomom između njih tvore C₅₋₇-cikloalkilidensku skupinu na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenilni prsten može dodatno biti supstituiran s jednom ili dvije C₁₋₃-alkilne ili C₁₋₃-alkoksi skupine, pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, i

B predstavlja 5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu supstituiranu s karboksi skupinom ili sa skupinom koja se može in vivo prevesti u karboksi skupinu,

fenilnu ili naftilnu skupinu, od kojih svaka može biti supstituirana s karboksi skupinom, sa skupinu koja se

može prevesti u karboksi skupinu in vivo ili sa skupinom koja ima negativan naboj pod fiziološkim uvjetima, pri čemu gore spomenute fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda,

- 5 sa C₁₋₃-alkilnom, trifluometilnom, fenilnom, hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkilsulfoniloksi, fenilsulfoniloksi, karboksi, C₁₋₃-alkoksi karbonilnom, formilnom, C₁₋₃-alkil-karbonilnom, C₁₋₃-alkilsulfonilnom, fenilsulfonilnom, nitro, pirolidino, piperidino, morfolino, N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino, aminosulfonilnom, C₁₋₃-alkilaminosulfonilnom ili di-(C₁₋₃-alkil)-aminosulfonilnom skupinom,
- 10 sa C₁₋₃-alkilnom skupinu koja je supstituirana s hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, amino, C₁₋₄-alkilamino, di-(C₁₋₄-alkil)-amino, C₃₋₇-cikloalkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, piperazino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,
- 15 sa n-C₂₋₃-alkoksi, C₂₋₃-alkenilnom ili C₂₋₃-alkilnilnom skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,
- 20 s amino skupinom, s N-(C₁₋₃-alkil)-amino ili N,N-di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom u kojoj alkilna skupina može u svakom slučaju biti supstituirana u položaju 2 ili 3 u odnosu prema dušikovom atomu sa C₁₋₃-alkoksi skupinom, s N-fenilamino, N- (fenil-C₁₋₃-alkil)-amino ili N- (piridil-C₁₋₃-alkil)-amino skupinom, pri čemu u svakom slučaju vodikov atom gore spomenutih amino skupina može biti supstituiran
- 25 sa C₁₋₃-alkilsulfonilnom, fenil-C₁₋₃-alkilsulfonilnom ili fenilsulfonilnom skupinom ili sa C₁₋₇-alkilnom skupinom koja može biti zamijenjena u položaju 2 do 5 sa C₁₋₃-alkoksi, cijano, amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino ili s tetrazolilnom skupinom,
- s aminokarbonilnom ili C₁₋₃-alkilaminokarbonilnom skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu
- 30 sa C₁₋₄-alkilnom skupinom koja može biti supstituiran s vinilnom, etinilnom, fenilnom, piridilnom, imidazolilnom, karboksi ili trifluometilnom skupinom ili, s izuzetkom položaja 2 u odnosu prema aminokarbonilnom dušikovom atomu, s hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkiltio, amino, C₁₋₃-alkil-amino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, C₁₋₄-alkanoilamino ili C₁₋₅-alkoksikarbonilamino skupinom,
- 35 sa C₃₋₇-cikloalkilnom, C₅₋₉-azabicykloalkilnom, fenilnom, piridilnom, C₁₋₃-alkoksi ili di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,
- sa C₁₋₃-alkilnom skupinom koja je supstituirana s piperidin-3-il ili piperidin-4-il skupinom prema potrebi supstituiranom u položaju 1 sa C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₅-alkoksikarbonilnom skupinom, ili
- 40 s amino, C₁₋₃-alkilamino ili fenil-C₁₋₃-alkilamino skupinom prema potrebi supstituiranom na amino dušikovom atomu sa C₁₋₄-alkanoilnom, C₁₋₅-alkoksi karbonilnom, benzoilnom, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,
- 45 s karbonilnom skupinom supstituiranom s pirolidino, pirolino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,
- sa sulfonilnom skupinom supstituiranom s amino, C₁₋₃-alkilamino, di-(C₁₋₃-alkil)-amino, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,
- 50 s amino ili N-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu sa skupinom iz niza kojeg čine aminokarbonil, C₁₋₃-alkil-aminokarbonil, fenil-C₁₋₃-alkilaminokarbonil, fenilamino-karbonil, fenoksifenil-aminokarbonil, piridilamino-karbonil, pirolidinokarbonil, piperidinokarbonil, morfolinokarbonil ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazinokarbonilna skupina, pri čemu dodatno bilo koji vodikov atom jedne od gore spomenute prisutne aminokarbonilne skupine može biti supstituiran sa C₁₋₃-alkilnom skupinom,
- 55 s 5-ili 6-članom heteroarilnom skupinom, s dihidro-oksazolilnom, dihidro-imidazolilnom, 2-okso-pirolidino, 2-okso-piperidino ili 2-okso-heksametilenimino skupinom na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma,
- 60 s etinilnom skupinom supstituiranom s fenilom, hidroksimetilom ili dimetilamino skupinom, pri čemu

dodatno, gore spomenute mono- ili disupstituirane fenilne skupine mogu biti supstituirane s drugim fluorom, klorom ili atomom broma ili s jednom ili dvije druge C_{1-3} -alkilne ili C_{1-3} -alkoksi skupine i dvije C_{1-3} -alkoksi skupine u o položaju mogu biti zamijenjene s metilendioksi skupinom,

i gore spomenute 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a gore spomenute 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C_{1-3} -alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C_{1-3} -alkilnom skupinom i kisik ili sumporni atomom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu taj fenilni prsten može biti prema potrebi supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili s atomom broma ili sa C_{1-3} -alkilnom ili C_{1-3} -alkoksi skupinom, pri čemu gore spomenute 5-člane monocikličke heteroarilne skupine u ugljikovom kosturu mogu dodatno biti supstituirane sa C_{1-4} -alkilnom, trifluometilnom, fenilnom ili furanilnom skupinom i s drugom C_{1-3} -alkilnom skupinom,

i amino i imino skupine spomenute u definiciji gore spomenutih skupina mogu dodatno biti supstituirane sa skupinom koja se može odcijepiti in vivo, njihovi izomeri i njihove soli.

3. Amidi karboksilnih kiselina opće formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da B i R_2 do R_5 su definirani kao zahtjevu 2,

R_1 je vodikov atom ili C_{1-3} -alkilna skupina i

A je fenilna, naftilna ili tetrahidronaftilna skupina supstituirana s fluorom, klorom, bromom ili s atomom joda ili sa C_{1-6} -alkilom, C_{3-7} -cikloalkilom, fenilom, C_{1-3} -alkoksi, trifluometilom ili nitro skupinom, pri čemu gore spomenute monosupstituirane fenilna i naftilna skupina mogu dodatno biti supstituirane s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C_{1-3} -alkil ili C_{1-3} -alkoksi skupinom, pod uvjetom da

A nije fenilna skupina koja može biti mono- ili disupstituirana s halogenim atomom, C_{1-4} -alkilom ili C_{1-3} -alkoksi skupinom, u kojoj substituenti mogu biti jednaki ili različiti, i nije 4-bifenilna ili pentilfenilna skupina ako

svaki od R_1 i R_2 predstavlja vodikov atom ili C_{1-4} -alkilnu skupinu,

R_3 je vodikov atom,

svaki od R_4 i R_5 predstavlja vodikov atom ili

R_4 i R_5 zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

naftilnu skupinu,

kromansku ili kromensku skupinu u kojoj metilenska skupinu može biti zamijenjena s karbonilnom skupinom,

5- ili 6-članu heteroarilnu skupinu prema potrebi supstituiranu u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C_{1-3} -alkilnom ili C_{1-3} -alkoksi skupinom, pri čemu 6-člane heteroarilne skupine sadrže jedan, dva ili tri dušikova atoma, a 5-člane heteroarilne skupine sadrže imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C_{1-3} -alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atomom ili imino skupinu prema potrebi supstituiranu sa C_{1-3} -alkilnom skupinom, kisik ili sumporni atomom ili jedan ili dva dušikova atoma i dodatno fenilni prsten može biti kondenziran na gore spomenute monocikličke heteroarilne skupine preko dva susjedna ugljikova atoma, pri čemu spomenuti fenil prsten može također biti supstituiran u ugljikovom kosturu s fluorom, klorom ili atomom broma ili sa C_{1-3} -alkilnom ili C_{1-4} -alkoksi skupinom, njihovi izomeri i njihove soli.

4. Amidi karboksilnih kiselina opće formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

R_1 predstavlja vodikov atom ili C_{1-3} -alkilnu skupinu,

R_2 predstavlja vodikov atom ili metilnu skupinu ili, ako svaki od R_4 i R_5 predstavlja vodikov atom, R_1 i R_2 zajedno tvore metilenski most,

R_3 predstavlja vodikov atom ili C_{1-5} -alkilnu skupinu,

R_4 i R_5 zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik,

A je fenilna skupina supstituirana s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda ili sa C_{1-5} -alkiloin, cikloheksilom, fenilom, metoksi, cijano ili trifluometilnom skupinom,

fenilna skupina supstituirana s fluorom, klorom ili atomom broma, s metilnom ili metoksi skupinom, pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, ili

C₁₋₃-alkilfenilnu skupinu, koja je disupstituirana s fluorom, klorom ili atomom broma, pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, pod uvjetom da

A nije fenilna skupina koja je supstituirana s halogenim atomom, s metilom, pentilom, C₁₋₃-alkoksi ili fenilnom skupinom ili s dvije C₁₋₃-alkoksi skupine ako

R₃ predstavlja vodikov atom,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu, i

A nije fenilna skupina koja je supstituirana s metilnom ili fenilnom skupinom ako svaki od R₁ i R₁ predstavlja vodikov atom,

R₃ predstavlja vodikov atom,

R₄ i R₅ zajedno tvore drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

naftilnu skupinu prema potrebi supstituiranu s fluorom, klorom ili atomom broma ili s metilnom ili metoksi skupinom,

tetrahidronaftilnu skupinu,

kromensku skupinu u kojoj je metilenska skupina zamijenjena s karbonilnom skupinom,

piridilnu, benzofurilnu, benzotienilnu, kinolilnu ili izokinolilnu skupinu prema potrebi supstituiranu s metilnom skupinom i

B predstavlja cikloheksil, trimetoksifenil, metilen-dioksifenil, naftil, piridil, tienil, pirazolil, kinolil ili izokinolilnu skupinu supstituiranu s karboksi skupinom, fenilnu skupinu supstituiranu s karboksi, metoksi-karbonilom, etoksikarbonilom, hidroksimetilom, sulfo, tetrazolilom, metilsulfonilaminokarbonilnom ili fenil-sulfonilaminokarbonilnom skupinom, koja može dodatno biti supstituirana

s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda, s metilom, trifluormetilom, fenilom, hidroksimetilom, hidroksi, metoksi, metilsulfoniloksi, 2-dimetilaminoetoksi, karboksi, nitro, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, aminosulfonilom, pirolidino, piperidino ili morfolino skupinom,

s metilnom skupinom koja je supstituirana s amino, C₁₋₃-alkilamino, ciklopentilamino, pirolidino ili piperidino skupinom,

s amino, N-metil-amino ili N-(2-metoksi-etil)-amino skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu

sa C₁₋₇-alkilnom ili fenilnom skupinom,

s etilnom skupinom koja je supstituirana u položaju 1 ili 2 s fenilnom ili piridilnom skupinom,

sa C₂₋₄-alkilnom skupinom koja je terminalno supstituirana s metoksi, cijano, dimetilamino ili tetrazolilnom skupinom,

s acetilnom, benzoilnom, C₁₋₅-alkoksikarbonilnom, aminokarbonilnom ili metilaminokarbonilnom skupinu, pri čemu aminokarbonilna skupina gore spomenutih skupina može u svakom slučaju dodatno biti supstituirana sa C₁₋₃-alkilnom skupinom koja je prema potrebi supstituirana s fenilom, s fenilnom, fenoksifenilnom ili piridilnom skupinom,

s metilsulfonilnom, fenilsulfonilnom ili s benzil-sulfonilnom skupinom,

s aminokarbonilnom ili metilaminokarbonilnom skupinom koja može u svakom slučaju biti supstituirana na amino dušikovom atomu

sa C₁₋₄-alkilom, C₃₋₆-cikloalkilom, fenilom, benzilom, piridilom, piridilmetilom ili metoksi skupinom,

s metilnom skupinom koja je supstituirana s vinilom, etinilom, trifluormetilom, C₇₋₉-azabikloalkilom, karboksi ili imidazolilnom skupinom ili s piperidin-4-ilnom skupinom prema potrebi supstituiranom u 1 položaju s metilom ili sa C₁₋₅-alkoksi karbonilnom skupinom,

sa C₂₋₃-alkilnom skupinom ravnog ili razgranatog lanca koja je supstituirana u položaju 2 ili 3 s hidroksi, metoksi, metiltio, amino, acetilamino, C₁₋₅-alkoksikarbonil-amino, karboksi, C₁₋₅-alkoksikarbonilnom ili dimetilamino skupinom,

s pirolidino, piperidino, morfolino, 4-metil-piperazino, amino ili metilamino skupinom, pri čemu svaka od gore spomenutih amino i metilamino skupina može dodatno biti supstituirana na amino dušikovom atomu s metilom, acetilom, benzoilom ili C₁₋₅-alkoksikarbonilnom skupinom,

s dihidrooksazolidinom, dihidroimidazolilnom, 2-okso-pirolidino, 2-okso-piperidino ili 2-oksoheksametilennimino skupinom na koju fenilni prsten može biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma,

s imidazolilnom ili 4-metil-imidazolilnom skupinom prema potrebi supstituiranom s metilnom, etilnom ili fenilnom skupinom, na koju fenilni prsten može dodatno biti kondenziran preko dva susjedna ugljikova atoma,

pirazolilnu skupinu prema potrebi supstituiranu sa

C₁₋₄-alkilnom ili furanilnom skupinom, koja može dodatno biti supstituirana s metilnom ili trifluormetilnom skupinom,

s etinilnom skupinom supstituiranom s fenilnom, hidroksimetilnom ili dimetilamino skupinom, pri čemu

dodatno gore spomenute mono- ili disupstituirane fenilne skupine mogu biti supstituirane s drugim fluorom, klorom ili atomom broma ili s jednom ili dvije druge metilne ili metoksi skupine, njihovi izomeri i njihove soli.

5. Amidi karboksilnih kiselina opće formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

R₁ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₃-alkilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodikov atom ili R₁ i R₂ zajedno predstavljaju metilensku skupinu, ako svaki od R₄ i R₅ istovremeno predstavlja vodikov atom,

R₃ predstavlja vodikov atom,

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik,

A predstavlja fenil ili naftilnu skupinu mono- ili disupstituiranu s fluorom, klorom, bromom ili atomom joda ili sa C₁₋₆-alkilom, C₃₋₇-cikloalkilom ili trifluormetilnom skupinom, pri čemu supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, pod uvjetom da

A nije fenilna skupina koja može biti mono- ili di-supstituirana s halogenim atomom ili sa C₁₋₄-alkilnim skupinama, u kojoj supstituenti mogu biti jednaki ili različiti, i nije 4-bifenilna ili pentilfenilna skupina ako

R₁ predstavlja vodikov atom ili C₁₋₃-alkilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodikov atom,

R₃ predstavlja vodikov atom,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

naftilnu skupinu,

kromensku skupinu u kojoj je metilenska skupina zamijenjena s karbonilnom skupinom,

benzotienilnu skupinu i

B predstavlja fenil, naftil, tienil ili piridinilnu skupinu, od kojih je svaka supstituirana s karboksi skupinom, pri čemu gore spomenute fenilne skupine mogu dodatno biti supstituirane

s fluorom, klorom ili s atomom broma,

sa C₁₋₃-alkilom, hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkil-sulfoniloksi, pirolidino, piperidino, morfolino ili N-(C₁₋₃-alkil)-piperazino skupinom,

sa n-C₂₋₃-alkoksi, C₂₋₃-alkenilnom ili C₂₋₃-alkinilnom skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s N-metil-N-(n-C₂₋₃-alkil)-amino skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s imidazolilnom ili pirazolilnom skupinom prema potrebi supstituiranom sa C₁₋₄-alkilnom skupinom,

sa C₁₋₄-alkilaminokarbonilnom, N-(piridinilmetil)-aminokarbonilnom, pirolidinoaminokarbonilnom ili piperidinoaminokarbonilnom skupinom i

dodatno može biti supstituirana s drugim atomom fluora, s drugom C₁₋₃-alkilnom ili C₁₋₃-alkoksi skupinom, njihovi izomeri i njihove soli.

6. Amidi karboksilnih kiselina opće formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

R₁ predstavlja metilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodikov atom,

R₃ predstavlja vodikov atom,

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik,

A predstavlja fenilnu skupinu supstituiranu s dva klora ili atoma broma ili s atomom klora i atomom broma, naftil, 2-okso-kromen ili benzotienilnu skupinu, pod uvjetom da

A nije fenilna skupina disupstituirana s halogenim atomima ako

R₁ predstavlja metilnu skupinu,

R₂ predstavlja vodikov atom,

R₃ predstavlja vodikov atom,

svaki od R₄ i R₅ predstavlja vodikov atom ili

R₄ i R₅ zajedno predstavljaju drugu vezu ugljik-ugljik

i

B predstavlja karboksifenilnu ili metoksikarbonil-fenilnu skupinu,

i B predstavlja 2-karboksi-fenil, 2-karboksi-tienil ili 2-karboksi-piridinilnu skupinu, pri čemu gore spomenuta 2-karboksi-fenilna skupina može dodatno biti supstituirana u fenilnoj jezgri

s fluorom, klorom ili atomom broma,

sa C₁₋₃-alkilom, hidroksi, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkil-sulfoniloksi ili morfolino skupinom,

sa n-C₂₋₃-alkoksi skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(C₁₋₃-alkil)-amino skupinom,

s N-metil-N-(n-C₂₋₃-alkil)-amino skupinom supstituiranom u položaju 2 ili 3 s di-(d₃-alkil)-amino skupinom,

s imidazolilnom ili pirazolilnom skupinom prema potrebi supstituiranom sa C₁₋₄-alkilnom skupinom,

sa C₁₋₄-alkilaminokarbonilnom, N-(piridinilmetil)-aminokarbonilnom, piperidinoaminokarbonilnom ili piperidinoaminokarbonilnom skupinom i

dodatno može biti supstituirana s drugim atomom fluora ili s drugom metoksi skupinom, njihovi izomeri i njihove soli.

7. Slijedeći spojevi opće formule I prema zahtjevu 2, **naznačeni time**, da su odabrani iz skupine koju čine

- (1) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid,
- (2) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid,
- (3) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-fluor-fenil)-amid,
- (4) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-difluor-fenil)-amid,
- (5) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-5-fluor-fenil)-amid,
- (6) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metoksi-5-metil-fenil)-amid,
- (7) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(morfolin-4-il)-fenil]-amid,
- (8) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-dimetilamino-fenil)-amid,
- (9) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-hidroksi-fenil)-amid,
- (10) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(3-karboksitiofen-4-il)-amid,
- (11) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(imidazol-1-il)-fenil]-amid,
- (12) trans-3-(2-okso-2H-kromen-3-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid,
- (13) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(imidazol-1-il)-5-fluor-fenil]-amid,
- (14) trans-3-(benzotiofen-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid,
- (15) trans-3-naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4-metansulfoniloksi-fenil)-amid,
- (16) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-4-(2-N,N-dimetilamino-etiloksi)-fenil]-amid,
- (17) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(4-karboksi-piridin-3-il)-amid,
- (18) trans-3-(3,4-diklorfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-4,5-dimetoksi-fenil)-amid,
- (19) trans-3-(3-klor-4-bromfenil)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-fenil)-amid,
- (20) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-metil-fenil)-amid,
- (21) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-fluor-fenil)-amid,
- (22) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(propilaminokarbonil)-fenil]-amid,
- (23) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(piperidin-1-il-aminokarbonil)-fenil]-amid,
- (24) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-[2-karboksi-5-(N-(piridin-3-il-metil)-aminokarbonil)-fenil]-amid,
- (25) trans-3-(naft-2-il)-but-2-enska kiselina-N-(2-karboksi-6-kloro-fenil)-amid i njihove soli.

8. Fiziološki prihvatljive soli, **naznačene time**, da su to soli spojeva prema zahtjevima 2 do 7.

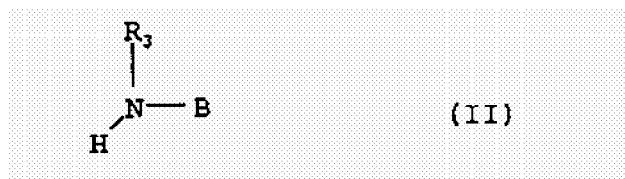
9. Farmaceutski pripravci, **naznačeni time**, da sadrže spoj prema najmanje jednom zahtjevu 2 do 7 ili sol prema zahtjevu 8 prema potrebi zajedno s jednim ili više nosača i/ili sredstava za razrjeđivanje.

10. Upotreba spoja prema najmanje jednom zahtjevu od 1 do 7 ili soli prema zahtjevu 8, **naznačena time**, da se ona koristi za proizvodnju farmaceutskog pripravka koji ima inhibicijski učinak na telomerazu.

11. Postupak za proizvodnju farmaceutskog pripravka prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da se spoj prema najmanje jednom zahtjevu 2 do 7 ili sol prema zahtjevu 8 nekemijskim putem ugradi u jedan ili više inertnih nosača i/ili sredstava za razrjeđivanje.

12. Postupak za proizvodnju spojeva prema zahtjevima 2 do 8, **naznačen time**, da

a) amin opće formule



u kojoj

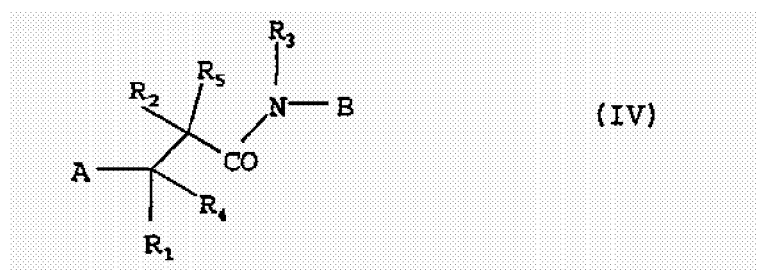
R₃ i B su definirani kao u zahtjevima 2 do 7, se acilira s karboksilnom kiselinom opće formule



u kojoj

R₁, R₂, R₄, R₅ i A su definirani kao u zahtjevima 2 do 1, ili s njezinim reaktivnim derivatima, ili

b) da bi se proizveo amid karboksilne kiseline opće formula I koji sadrži karboksi skupinu, spoj opće formule



u kojoj

R_1 do R_5 , A i B su definirani kao u zahtjevima 2 do 7, pod uvjetom da A ili B ili A i B sadrže skupinu koju se može se prevesti u karboksi skupinu, prevede se u spoj opće formule I koja sadrži karboksi skupinu, i
 5 zatim, po želji, tako dobiven spoj opće formule I koji sadrži hidroksi skupinu prevede se u odgovarajući sulfoniloksi spoj pomoću sulfonil halida, i/ili

tako dobiven spoj opće formule I koji sadrži cijano skupinu prevede se pomoću hidrazonske kiseline u odgovarajući tetrazolilni spoj, i/ili

10 tako dobiven spoj opće formule I koji sadrži amino ili imino skupinu s bazičnim vodikovim atomom prevede se aciliranjem ili sulfoniliranjem u odgovarajući acilirani spoj ili u odgovarajući predlijek spoja, i/ili

15 tako dobiven spoj opće formule I koji sadrži karboksi skupinu prevede se u spoj koji sadrži skupinu koju se može prevesti u karboksi skupina in vivo, i/ili

tako dobiven spoj opće formule I koji sadrži jednu ili dvije karboksi skupine prevede se redukcijom u spoj koji sadrži jednu ili dvije hidroksimetilne skupine, i/ili

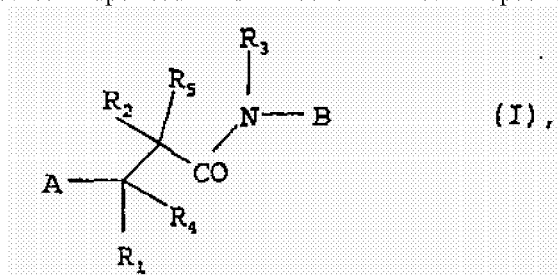
20 ako je potrebno svaku zaštitnu skupinu upotrijebljenu tijekom reakcija za zaštitu reaktivnih skupina se odcijepi, i/ili

tako dobiven spoj opće formule I se rastavi na svoje izomere i/ili

25 tako dobiven spoj opće formule I se prevede u njegove soli, posebno za farmaceutsku upotrebu u njegove fiziološki podnošljive soli.

SAŽETAK

30 Predložena patentna prijava odnosi se na upotrebu amida karboksilnih kiselina opće formule



u kojoj su A, B i R_1 do R_5 definirani kao u zahtjevu 1, za inhibiciju telomerase, na nove amide karboksilnih kiselina opće formule I prema zahtjevu 2, na postupke za njihovu proizvodnju, farmaceutske pripravke koji sadrže te spojeve i na njihovu upotrebu i njihovu proizvodnju.