

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 63382 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 C 233/87

C 07 C 311/21

C 07 D 295/12

C 07 D 295/02

C 07 D 215/36

C 07 D 241/42

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 103485

(22) Заявено на 11.06.99

(24) Начало на действие  
на патента от: 28.11.97

Приоритетни данни

(31) 19651316 (32) 11.12.96 (33) DE

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 1 на 31.01.2000

(45) Отпечатано на 29.12.2001

(46) Публикувано в бюлетин № 12  
на 29.12.2001

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

BASF AKTIENGESELLCHAFT,  
LUDWIGSHAFEN (DE)

(72) Изобретател(и):

Wilfried Lubisch, Mannheim  
Achim Moeller, Gruenstadt  
Hans-Joerg Treiber, Bruehl (DE)

(74) Представител по индустриална  
собственост:

Правда Георгиева Бойкова, 1000 София,  
ул. "Хан Аспарух" 26

(86) № и дата на РСТ заявка:

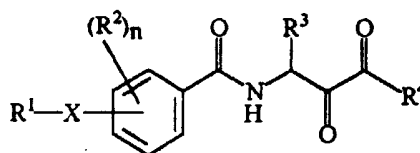
PCT/EP97/06655, 28.11.97

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO98/25883, 18.06.98

(54) КЕТОБЕНЗАМИДИ КАТО ИНХИБИТОРИ НА КАЛПАИНА

(57) Съединенията се прилагат в медицината. Те имат формула



в която  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X$  и  $n$  имат значенията, посочени в описанието. Изобретението се отнася и до тяхното получаване.

14 претенции

BG 63382 B1

## **(54)КЕТОБЕНЗАМИДИ КАТО ИНХИБИТОРИ НА КАЛПАИНА**

### **Област на техниката**

Настоящото изобретение се отнася до нови кетобензамиди, тяхното получаване, както и до използването им за борба с болести.

### **Предшестващо състояние на техниката**

Калпаините представляват междуклетъчни протеолитични ензими от групата на така наречените цистеин-протеази и са намерени в много клетки. Калпаините се активират от повишени концентрации на калций, при което се различават калпаин I или  $\mu$ -калпаин, който се активира от  $\mu$ -молна концентрация на калциеви йони и калпаин II или  $m$ -калпаин, който се активира от  $m$ -молна концентрация на калциеви йони (P. Johnson, Int. J. Biochem. 1990, 22 (8), 811-22). Понастоящем има предпоставки и за други още калпаин-изоензими (K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376 (9), 523-9).

Предполага се, че калпаините играят важна роля в различни физиологични процеси. Към тях принадлежат разцепвания на регулаторни протеини като протеинкиназа C, цитоскелетни протеини като MAP 2 и спектрин, мускулни

протеини, разграждане на протеини при ревматоиден артрит, протеини при активирането на тромбоцити, невропептидният метаболизъм, протеини при митозата и други, които са представени в M. J. Barrett et al., *Life Sci.*, 1991, 48, 1659-69 и K. K. Wang et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 412-9.

При различни патофизиологични процеси са измерени повишени концентрации на калпаин в кръвта, например: исхемия на сърцето (напр. сърдечен инфаркт), на бъбреците или на централната нервна система (напр. "удар"), възпаления, мускулни дистрофии, катаракти на очите, увреждания на централната нервна система (напр. травма), болест на Alzheimer и т.н. (виж K. K. Wang, по-горе). Предполага се взаимовръзка на тези болести с повишените и трайни междуклетъчни концентрации на калций. Поради това зависещите от калция процеси се преактивират и повече не са в основата на физиологичното регулиране. В съответствие с това, едно преактивиране на калпаините може също да предизвика патофизиологични процеси.

Въз основа на това се предполага, че инхибиторите на ензимите калпаин могат да бъдат полезни за лечение на тези болести. Различни изследвания потвърждават това. Така, Seung-Chyul Hong et al., *Stroke* 1994, 25(3), 663-9 и R. T. Bartus et al., *Neurological Res.* 1995, 17, 249-58 са показали невропротективно действие на инхибитори на калпаин при остри невродегенеративни разстройства или исхемии, каквито настъпват при мозъчен удар. След експериментални травми на мозъка инхибиторите на калпаин подобряват оздравяването от настъпилия дефицит на ефективността на паметта и невромоторните разстройства (K. E. Saatman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1996, 93, 3428-3433), C. L. Edelstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA, 1995, 92, 7662-6, намират протективно действие на инхибиторите на калпаин върху увредените от хипоксия бъбреци. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap. Circ. J. 1995, 59 (1), 40-8, са показали благоприятни ефекти на инхибитори на калпаин при сърдечни увреждания, които са предизвикани от исхемия или реперфузия. Тъй като инхибиторите на калпаин потискат освобождаването на  $\beta$ -AP4-протеин, е предложено потенциално използване като терапевтично средство за болестта на Alzheimer (J. Higaki et al., Neuron, 1995, 14, 651-59). Също така, чрез инхибиторите на калпаин се потиска освобождаването на интерлевкин-1 $\alpha$  (N. Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Освен това е намерено, че инхибиторите на калпаин показват цитотоксични ефекти върху тумори (E. Shiba et al., 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25-28 Sept., Int. J. Oncol. 5 (Suppl.), 1994, 381).

Други възможни приложения на инхибитори на калпаин са представени в K. K. Wang, Trends in Pharmacol. Sc., 1994, 15, 412-18.

Инхибитори на калпаин вече са описани в литературата. Преобладават обаче или необратимите или пептидните инхибитори. Необратимите инхибитори са по правило алкилиращи вещества и имат недостатъка, че в организма реагират неселективно или са нестабилни. Така, тези инхибитори често показват нежелани странични ефекти като токсичност и са поради това ограничени по приложение или са неизползваеми. Към необратимите инхибитори се причисляват например епоксидите E64 (E. B. McGowan et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 158, 432-5),  $\alpha$ -халогенкетоните (H. Angliker et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 216-220) и дисулфидите (R. Matsueda et al., Chem. Lett.

1990, 191-194).

Много познати обратими инхибитори на цистеин-протеази като калпаин представляват пептидни алдехиди, по-специално дипептидни и трипептидни алдехиди като например Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, Trends in Biol. Sci. 1991, 16, 150-3) и съединенията от EP 520336. При физиологични условия например пептидните алдехиди често имат недостатъка, че те поради наличната реактивоспособност са нестабилни, могат да се метаболизират бързо и са склонни към неспецифични реакции, които могат да бъдат причина за токсични ефекти (J. A. Fehrenz und B. Castro, Synthesis 1983, 676-78). Приложението на пептидните алдехиди при лечение на болести поради това е само ограничено или е безсмислено.

Напредък представлява откритието, че определени пептидни кетонни производни също представляват инхибитори на цистеинпротеаза и по-специално на калпаина. Така например при стеринпротеазите са познати кетонни производни като инхибитори, при които кетогрупата се активира от електрон-изтегляща група като  $\text{CF}_3$ . При цистеинпротеазите производните с активирани чрез  $\text{CF}_3$  или подобни групи кетони са малко, или не са активни (M. R. Angelastro et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13). По изненадващ начин, при калпаина досега са открити като активни инхибитори само кетонни производни, при които от една страна  $\alpha$ -разположени напускащи групи причиняват необратимо инхибиране и от друга страна кетогрупата се активира от производно на карбоксилна киселина (виж по-горе M. R. Angelastro et al.; WO 92/11850; WO 92 /12140; WO 94/00095 и WO 95/00535). Обаче, от тези кетоамиди и кетоестери, досега са описани като активни само пептидни производни (Zhao Zhao Li et al., J. Med. Chem. 1993, 36,

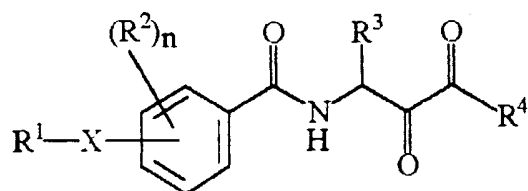
3472-80; S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29 и виж по-горе M. R. Angelastro et al.).

Освен това, от литературата са известни кетобензамиди. Така кетоестерът PhCO-Abu-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> е описан в WO 91/09801, WO 94/ 00095 и WO 92/11850. Аналогичното фенилно производно Ph-CONH-CH(CH<sub>2</sub>Ph)-CO-COOCH<sub>3</sub> е намерено от M. R. Angelastro et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13 само като слабо активен инхибитор на калпаина. Това производно е описано също от J. P. Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36. До сега обаче не е изследвано значението на заместените бензамиди.

Сега са намерени, заместени непептидни производни на кетобензамид с подобро действие.

#### Техническа същност на изобретението

Предмет на настоящото изобретение са кетобензамиди с формула (I)



и техни тавтомерни и изомерни форми, както и в даден случай техни физиологично поносими соли, където заместителите имат следните значения:

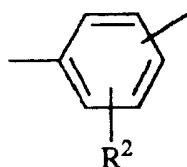
$R^1$  означава фенил, нафтил, хинолил, пиридил, пиримидил, пиразил, пиридазил, хиназолил, хиноксалил, тиенил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, фуранил, индолил, изохинолин, тетрахидроизохинолин или тетрахидрохинолин, при което ароматните и хетероароматните пръстени могат да бъдат заместени още с един, два или три остатъка  $R^5$ ,

$R^2$  означава хлоро, бромо, флуоро,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$

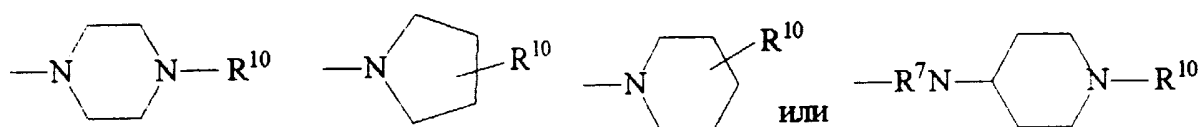
алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилфенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенилфенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил-фенил, фенил, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, -NHCO-фенил, -NHCO-нафтил, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, COOH, -COO-C<sub>1-4</sub> алкил, -CONH-C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> алкокси, NO<sub>2</sub> или NH<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> означава C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, който може да носи още фенилов, циклопропилов, циклобутилов, циклопентилов, циклохексиров, циклохептилов, индолилов, пиридилов, или нафтилов пръстен, който от своя страна може да бъде заместен с един или два остатъка R<sup>5</sup>,

X означава връзка, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-CH=CH-, CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHSO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -NH-CO-CH=CH-, -CH=CH-CO-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- или



R<sup>4</sup> означава OR<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

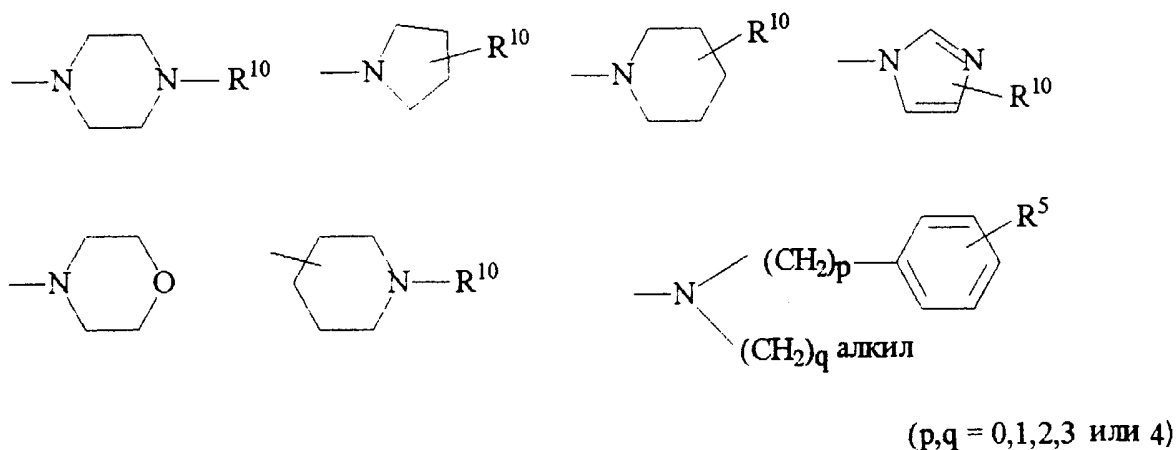


R<sup>5</sup> означава водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, OH, Cl, F, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, -NHCO-фенил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, NHSO<sub>2</sub>-фенил, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или -SO<sub>2</sub>-фенил,

R<sup>6</sup> означава водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, който може да бъде заместен с фенилов пръстен, който то своя страна може да бъде заместен с един или два остатъка R<sup>9</sup>,

R<sup>7</sup> означава водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил,

$R^8$  означава водород или  $C_1-C_6$  алкил, който може да бъде заместен още с фенилов пръстен, който може да носи един или два остатъка  $R^9$ , или един от остатъците



$R^9$  означава водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $-O-C_1-C_4$  алкил,  $OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $Br$ ,  $J$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CN$ ,  $COOH$ ,  $COO-C_1-C_4$  алкил,  $-NHCO-C_1-C_4$  алкил,  $-NHCO$ -фенил,  $NHSO_2-C_1-C_4$  алкил,  $NHSO_2$ -фенил,  $-SO_2-C_1-C_4$  алкил или  $-SO_2$ -фенил,

$R^{10}$  означава водород или  $C_1-C_6$  алкил, който може да бъде заместен с фенилов пръстен, който от своя страна може да бъде заместен с един или два остатъка  $R^9$ ,

$n$  означава числото 0, 1 или 2,

$m$  означава числото 0, 1, 2, 3 или 4 и

$o$  означава числото 0, 1, 2, 3 или 4.

Предпочитани са съединенията с формула (I), в която

$R^2$  означава водород,  $C_1-C_4$  алкил, флуоро или хлоро,

$R^3$  означава  $-CH_2$ -фенил,  $-CH_2$ -циклохексил, норм-бутанил или норм-пентанил, които могат да бъдат заместени съответно с един остатък  $R^5$ ,

$R^4$  означава  $-NR^8$  и

$R^1$ ,  $X$  и  $n$  имат значенията, дадени в претенция 1.

Съединенията с формула (I) могат да се използват като рацемати или като чисти енантиомерни съединения или като

диастереомери. Ако се желаят чисти енантиомерни съединения, те могат да се получат например, като се проведе с подходяща оптично активна основа или киселина класическо разделяне на рацемати на съединенията с формула (I) или техни междинни продукти. Енантиомерните съединения могат да бъдат получени също чрез използване на търговски достъпни съединения, например оптично активни аминокиселини като фенилаланин, триптофан и тирозин.

Предмет на изобретението са също мезомерните или тавтомерни съединения на съединенията с формула (I), например такива при които кетогрупата на съединенията с формула (I) присъства като енолен тавтомер.

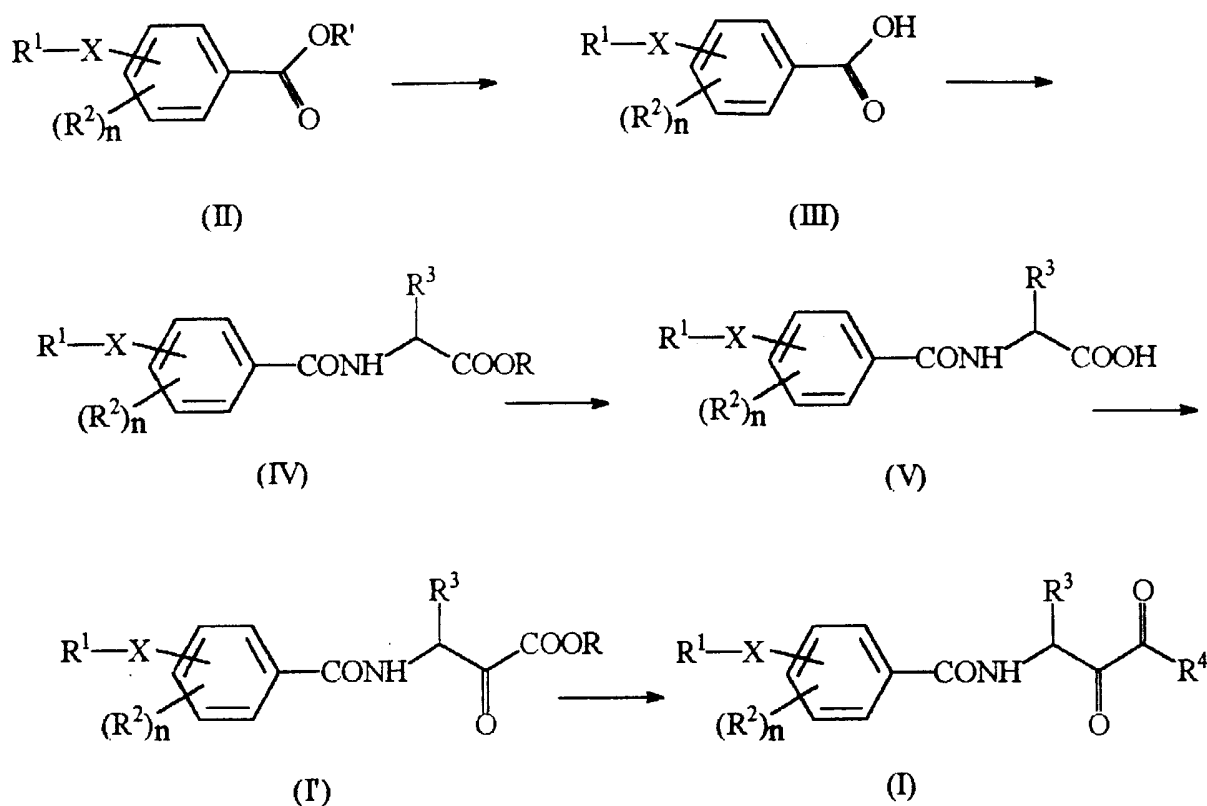
Част от новите съединения (I) могат да съдържат основна или киселинна група. В тези случаи, съединенията с формула (I) могат да се намират под формата на физиологично поносими соли, които могат да се получат чрез взаимодействие на съединенията с формула (I) с подходяща киселина или основа.

Подходящите киселини за образуване на соли със съединенията с формула (I) съгласно изобретението, съдържащи основна група, са например солна киселина, лимонена киселина, винена киселина, млечна киселина, фосфорна киселина, метансулфонова киселина, оцетна киселина, мравчена киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, ябълчна киселина, янтарна киселина, маленова киселина и сярна киселина. Подходящи основи са например калиев хидроксид, натриев хидроксид, литиев хидроксид, триетиламин,  $\alpha, \alpha, \alpha$ -трис-(хидроксиметил)метиламин и други амини.

Получаването на кетобензамидите с формула (I) съгласно изобретението може да се осъществи по различни

начини, които са начертани в схемите за синтез 1 и 2.

**Схема 1.**



Естерите на карбоксилните киселини (II) се превръщат в киселините (III) с киселини или основи като солна киселина, литиев хидроксид, натриев хидроксид или калиев хидроксид, във водна среда или в смеси от вода и органични разтворители като алкохоли или тетраhydroфуран, при стайна температура или повишени температури като 25-100°C. Киселините (III) се свързват с производно на  $\alpha$ -аминокиселина, при което се използват обичайни условия, които са изброени например в Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4 Aufl., E5, Kap. V и C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Ch. 9.

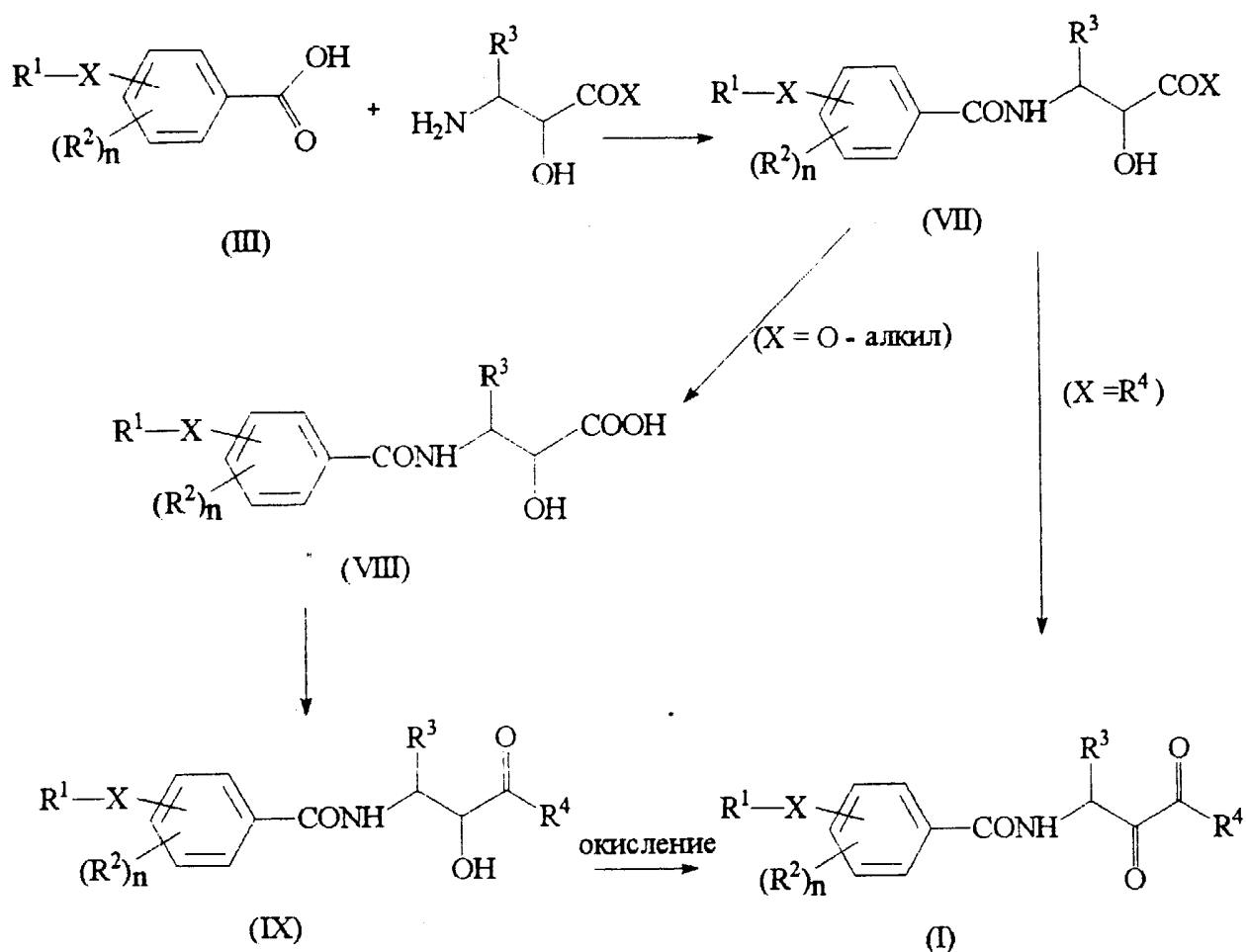
Карбоксилната киселина (III) се превръща в "активирано" киселинно производно R<sup>1</sup>-L, при което L

представлява напускаща група като Cl, имидазол и N-хидрокси-бензотриазол, и чрез взаимодействие с производно на аминокиселина  $H_2N-CHR^3-COOR$  се превръща в производното (IV). Тази реакция се извършва в безводни инертни разтворители като метиленхлорид, тетраhydroфуран и диметилформамид, при температури от  $-20$  до  $+25^{\circ}C$ .

Производните (IV), които по правило представляват естери, се превръщат в кетокарбоксилни киселини (V) аналогично на по-горе описаната хидролиза. В една реакция, аналогична на Dakin-West, се получават кетоестери (I'), при което се работи съгласно метода на Zhao Zhao Li et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 3472-80. При това, карбоксилна киселина (V) взаимодейства с моноестерхлорид на оксаловата киселина, при повишена температура ( $50-100^{\circ}C$ ), в разтворители като например тетраhydroфуран и след това, така полученият продукт взаимодейства с основа като натриев етанолат в етанол, при температури от  $25-80^{\circ}C$  до кетоестери (I') съгласно изобретението. Кетоестерите (I') могат да се хидролизират, както е описано по-горе, например до кетокарбоксилни киселини съгласно изобретението.

Взаимодействието до кетобензамидите (I') се извършва също аналогично на метода на Zhao Zhao Li et al. (виж по-горе). Кетогрупата в (I') се защитава чрез прибавяне на 1,2-етандитиол при катализа с Люисова киселина например с борен трифлуоридетерат, в инертни разтворители, като метиленхлорид, при стайна температура, при което се получава дитиан. Това производно взаимодейства с амин  $R^4-N$  в полярен разтворител като алкохол, при температури от  $0-80^{\circ}C$ , при което се получават кетоамидите (I) (напр.  $R^4=NR^7R^8$ ).

Схема 2.



Един алтернативен метод е представен на схема 2.

Кетокарбоксилните киселини (III) взаимодействат с производни на аминоксидрокарбоксилни киселини (VI) (за получаването на (VI) виж S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29) по обичайните методи на пептидно свързване (виж по-горе Houben-Weyl), при което се получават амидите (VII). Тези алкохолни производни (VII) могат да се окислят до производни на кетокарбоксилни киселини с формула (I) съгласно изобретението. При това могат да се използват различни обичайни реакции на окисление (виж С. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) като например Swern- и Swern-аналогични окисления, за предпочитане с диметилсулфоксид/пиридин-серен триоксид в разтворители като

метиленхлорид или тетраhydroфуран, в даден случай при прибавяне на диметилсулфоксид, при стайна температура или температури от -50 до 25°C (T. T. Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) или натриев хипохлорид/TEMPO (S. L. Harbenson et al., виж погоре).

Ако съединенията (VII) са  $\alpha$ -хидроксиестери ( $X = O$ -алкил), те могат да се хидролизират до карбоксилните киселини (VIII), при което се работи аналогично на горните методи, за предпочитане обаче с литиев хидроксид в смеси вода/тетраhydroфуран при стайна температура. Получаването на други естери или амиди ( $X$ ) се извършва чрез взаимодействие с алкохоли или амини при вече описаните условия на свързване. Алкохолното производно ( $X$ ) може отново да бъде окислено до производни на кетокарбоксилни киселини с формула (I) съгласно изобретението.

Синтезата на естери на карбоксилни киселини (II) вече частично е описана или може да бъде извършена в съответствие с обичайни химически методи.

Съединенията, при които  $X$  представлява връзка, се получават чрез обичайно ароматно свързване например свързване по Suzuki с производни на борна киселина и халогениди при катализиране с паладий или катализирано с мед свързване на ароматни халогениди. Мостово свързване остатъци ( $X = -(CH_2)_m-$ ) могат да се получат чрез редукция на аналогичните кетони или чрез алкилиране на органолитиеви напр. орто-фенилоксазолидин или други органометални съединения (виж I. M. Dordor et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1984, 1247-52).

Етерно-мостово свързани производни се получават чрез алкилиране на съответните алкохоли или феноли с халогениди.

Сулфоксидите и сулфоните се получават чрез окисление

на съответните тιοетери.

Алкен- и алкин-мостово свързаните съединения се получават например с помощта на реакция на Неск от ароматни халогениди и съответните алкени и алкини (виж I. Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 1986, 34, 2754-59).

Халконите се получават чрез кондензация от ацетофенон с алдехиди и могат в даден случай да се превърнат чрез хидриране в аналогичните алкилови производни.

Амидите и сулфонамидите се получават аналогично на гореописаните методи от амини и киселинни производни.

Кетобензамидите с формула (I) съгласно изобретението представляват инхибитори на цистеинпротеази, по-специално на цистеинпротеази като калпаин I и II и на катеписин В съответно L.

Инхибиращото действие на кетобензамидите с формула (I) се доказва с обичаен за литературата ензимен тест, при което като мярка за действието се определя концентрацията на инхибитора, при която се инхибира 50 % от ензимната активност. Бензамидите с формула (I) са изпитани по този начин за инхибиращо действие върху калпаин I, калпаин II и катеписин В.

#### Катеписин В-тест

Инхибирането на катеписин В се определя аналогично на метода на S. Hasnain et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 235-40. Към 88  $\mu$ l катеписин В (катеписин В от човешки черен дроб (Calbiochem), разреден до 5 единици в 500  $\mu$ M буфер) се прибавят 2  $\mu$ l инхибиращ разтвор, получен от инхибитора и DMSO (крайни концентрации: 100  $\mu$ M до 0,01  $\mu$ M). Тази смес се инкубира предварително 60 min при стайна температура (25°C) и след това се започва реакцията чрез прибавяне на 10  $\mu$ l 10 mM Z-Arg-Arg-pNA (в буфер с 10% DMSO). Реакцията се проследява 30 min при

405 nm в прибор за отчитане на микротитърни плаки. От максималните повишения се определят след това  $IC_{50}$ .

#### Калпаин I и II тест

Изпитването на инхибиращите свойства на инхибитори на калпаин се извършва в буфер с 50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 0,1 M NaCl; 1 mM дитиотреитол; 0,11 mM  $CaCl_2$ , при което се използва флуорогенен калпаин-субстрат Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM разтворен в DMSO, Bachem/Швейцария) (Sasaki et al., J. Biol. Chem. 1984, vol.259, 12489-12494). Човешки  $\mu$ -калпаин се изолира от еритроцити при позоваване на методите на Croall и DeMartino (BBA 1994, vol. 788, 348-355) и Graybill et al., (Bioorg & Med. Lett. 1995, vol.5, 387-392). След няколко хроматографски етапа (DEAE-сефароза, фенилсефароза, Superdex 200 и Blue-Sepharose) ензимът се получава с чистота  $< 95\%$ , преценена по SDS-PAGE, Western-блотанализ и N-терминално секвенциониране. Флуоресценцията на разпадния продукт 7-амино-4-метилкумарин (AMC) се проследява в Spex-Fluorolog Fluorimeter при  $\lambda_{ex} = 380\text{ nm}$  и  $\lambda_{em} = 460\text{ nm}$ . В област на измерване от 60 min разпадането на субстрата е линейно и автокаталитичната активност на калпаина е минимална, ако опитите се провеждат при температури от  $12^\circ\text{C}$  (виж Chatterjee et al., 1996, Bioorg. & Med. Chem. Lett., vol 6, 1619-1622). Инхибиторите и калпаиновият субстрат се приготвят в опитна проба като DMSO-разтвор, при което DMSO в крайната концентрация не трябва да превишава  $2\%$ .

В типична опитна проба се прибавят 10  $\mu\text{l}$  субстрат (250  $\mu\text{M}$  крайно) и след това 10  $\mu\text{l}$   $\mu$ -калпаин 2  $\mu\text{g/ml}$  крайно, т.е. 18 nM) в кювета от 1 ml, която съдържа буфер. Разпадането на субстрата с посредничеството на калпаин се измерва в продължение на 15 до 20 min. След това се прибавят 10  $\mu\text{l}$

инхибитор (50 до 100  $\mu\text{M}$  разтвор в DMSO) и се измерва инхибирането на разпадането в течение на още 40 min.  $K_i$ -стойностите се определят съгласно обичайното равенство за обратимо инхибиране т.е.  $K = I (v_0/v_i) - 1$ ; при което  $I$  = концентрацията на инхибитора,  $v_0$  = началната скорост преди прибавяне на инхибитора;  $v_i$  = скоростта на реакцията в равновесие.

За (S)-N-(1-етоксикарбонил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-фенилбензамид (пример 24) се получава  $K_i < 10 \mu\text{M}$ . По този начин това производно е ясно по-активно в сравнение с твърде близкия N-(1-етоксикарбонил-1-оксо-3-фенилпропан-1-ал-2-ил)бензамид (от M. R. Angelastro et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13).

Калпаинът е вътреклетъчна цистеинпротеаза. Инхибиторите на калпаин трябва да преминат клетъчната мембрана, за да препятстват разграждането на вътреклетъчни протеини от калпаина. Няколко познати инхибитори на калпаин като например E 64 и леупептин само слабо преодоляват клетъчните мембрани и в съответствие с това показват, макар че представляват добри инхибитори на калпаина, само слабо действие в клетките. Цел е да се намерят съединения с по-добра проходимост през мембраните. Като доказателство за проходимостта на мембраната от инхибитори на калпаина се използват човешки тромбоцити.

Разграждане на тирозинкиназа  $\text{pp60src}$  в тромбоцити с посредничеството на калпаин

След активиране на тромбоцити, тирозинкиназа  $\text{pp60src}$  се разпада от калпаин. Това е изследвано обстойно от Oda et al., J. Biol. Chem., 1993, vol. 268, 12603-12608. При това е показано, че

разпадането на pp60src може да бъде инхибирано от калпептин, един инхибитор на калпаин. Въз основа на тази публикация се изследва клетъчната ефективност на новите вещества. Прясна, човешка, смесена с цитрат кръв, се центрофугира 15 min при 200 g. Богатата на тромбоцити плазма се обединява и се разрежда с тромбоцитен буфер 1:1 (тромбоцитен буфер: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl<sub>2</sub> x 6 H<sub>2</sub>O, 0,24 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O, 12 mM NaHCO<sub>3</sub>, 5,6 mM глюкоза, 1 mM EDTA, pH 7,4). След етап на центрофугиране и промиване с тромбоцитен буфер, тромбоцитите се довеждат до 10<sup>7</sup> клетки/ml. Изолирането на човешките тромбоцити се извършва при стайна температура.

В опитната проба, изолирани тромбоцити (2 x 10<sup>6</sup>) с различни концентрации на инхибитори (разтворени в DMSO) се инкубират предварително 5 min при 37°C. След това се извършва активиране на тромбоцитите с 1 µM йонофор A23187 и 5 mM CaCl<sub>2</sub>. След 5 min инкубация, тромбоцитите се центрофугират за кратко при 13000 об/мин и пелетата се поема в SDS-буфер за проби (SDS буфер за проби: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 µg/ml леупептин, 10 µm пепстатин, 10% глицерин и 1% SDS). Протеините се разделят на 12 %-ен гел и pp60src и нейните 52-kDa и 47 kDa разпадни продукти се идентифицират чрез Western-блотинг. Използваните поликлонални заешки антитела анти-Cys-src (pp60<sup>c-src</sup>) се получават от фирма Biomol Feinchemikalien (Hamburg). Тези първични антитела се доказват с HRP-свързано второ антитяло от коза (Boeringer Mannheim, FRG). Провеждането на Western-блотинг се осъществява по известни методи.

Количественото определяне на разпадането на pp60src се извършва дензитометрично, при което като контроли се

използват неактивирани (контрола 1: няма разпадане) и обработени с йонофор и калций тромбоцити (контрола 2: отговаря на 100% разпадане). ED<sub>50</sub>-стойността отговаря на концентрацията на инхибитора, при която интензитетът на цветната реакция на 60-kDa ивица отговаря на стойността на интензитета на контрола 1 плюс контрола 2 разделена на две.

Индуцирана от глутамат клетъчна смърт на кортикални неврони

Опитът се провежда както при Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R. (1987) Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture, *J. Neurosci.*, 1989, 7, 357-368.

От миши ембриони на 15 дни се препарират кортикалните половини и отделните клетки се получават по ензимен път (трипсин). Тези клетки (глиа и кортикални неврони) се посяват върху 24-ямкови плаки. След три дни (наслоени с ламинин плаки) или седем дни (наслоени с орнитин плаки) се провежда митозна обработка с FDU (5-флуоро-2-дезоксипиридин). 15 дни след препарирането на клетките, чрез прибавяне на глутамат (15 min) се предизвиква клетъчна смърт. След отстраняване на глутамата се прибавят калпаин инхибиторите. 24 h по-късно, чрез определяне на лактатдехидрогеназата (LDH) в остатъка от клетъчната култура се получава увреждането на клетките.

Приема се, че калпаинът играе също роля при апоптозна смърт на клетките (M. K. T. Squier et al., *J. Cell. Physiol.* 1994, 159, 229-237; T. Patel et al., *Faseb Journal* 1996, 590, 587-597). Поради това, в друг модел, на човешка клетъчна линия се предизвиква смърт на клетките чрез калций, в присъствието на калциев йонофор. Инхибиторите на калпаина трябва да проникнат в

клетките и там да инхибират калпаина, за да препятстват предизвиканата смърт на клетките.

Клетъчна смърт на NT2 клетки с посредничеството на калций

В човешка клетъчна линия NT2 чрез калций в присъствие на йонофор A 23187 се предизвиква клетъчна смърт.  $10^5$  клетки/ямка се поставят на микротитърни плаки 20 h преди опита. След този период, клетките се инкубират с различни концентрации от инхибиторите в присъствието на 2,5  $\mu$ M йонофор и 5 mM калций. Към реакционната смес след 5 h се прибавят 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boeringer Mannheim). Оптичната плътност се определя след прибилизително 17 h, съгласно данните на производителя, в Easy Reader EAR 400, Firma SLT. Оптичната плътност, при която половината от клетките са мъртви се изчислява от двете контроли с клетки без инхибитори, които са инкубирани в отсъствие и присъствие на йонофор. Концентрацията на инхибитора, която показва тази полумаксимална оптична плътност, представлява  $IC_{50}$  стойността.

При редица неврологични болести или психични разстройства настъпва повишена глутаматна активност, която води до състояния на свръхвъзбуда или токсични ефекти в централната нервна система (ЦНС).

Вещества, които инхибират ефекти с медиатор глутамат, могат въз основа на това да се използват за лечение на тези болести. Глутамат антагонистите, към тях принадлежат по-специално също NMDA-антагонистите, съотв. техните модулатори и AMPA-антагонистите, са подходящи за терапевтично приложение като средства против невродегенеративни заболявания (хорея Huntington и Паркинсоновата болест), невротоксични

смущения след хипоксия, аноксия или исхемия, както настъпват след "удар" или също като антиепилептици, антидепресивни средства и анксиолитици (виж *Arzneim. Forschung* 1990, 40, 511-514; *TIPS*, 1990, 11, 334-338 и *Drugs of the Future* 1989, 14 (11), 1059-1071).

Чрез интрацеребрално приложение на възбуждащи аминокиселини (=ЕАА=Excitatory Amino Acids) се предизвиква такава силна свръхвъзбуда, че тя за кратко време води до гърчове и смърт на животните. Чрез системно, напр. перитонеално прилагане на централно действащи ЕАА-антагонисти тези симптоми се потискат. Тъй като излишното активиране на ЕАА-рецепторите на централната нервна система играе значителна роля в патогенезата на различни неврологични заболявания, от доказвания *in vivo* ЕАА-антагонизъм могат да се правят заключения за терапевтичната приложимост на веществата срещу такива заболявания на ЦНС. Към тях се отнасят между другото фокални и глобални исхемии, травми, епилепсии, както и различни невродегенеративни заболявания като хорея Huntington, Паркинсоновата болест и др.

Вече е показано също, че инхибитори на калпаин в клетъчни култури показват протективно действие срещу предизвикана от ЕАА клетъчна смърт. (H. Cauet et al., *Brain Reserch* 1993, 607, 354-356; Yu Cheg and A. Y. Sun, *Neurochem. Res.* 1994, 19, 1557-1564). Получените в настоящата заявка инхибитори на калпаин са по изненадващ начин активни дори срещу предизвикани от ЕАА (напр. NMDA или AMPA) гърчове и сочат за терапевтично приложение при гореспоменатите заболявания на ЦНС.

Кетобензамидите с формула (I) представляват

инхибитори на цистеинпротеази като калпаин I съотв. II и катеписин В съотв. L и поради това могат да се използват за лечение на болести, които са свързани с повишена ензимна активност на ензими калпаин или ензими катеписин. Те са подходящи следователно да служат за лечение на невродегенеративни заболявания, които настъпват след исхемия, травми и масови кръвотечения, и за невродегенеративни заболявания като мултиплена инфаркт-деменция, Алцхаймерова болест и болест на Huntington и освен това за лечение на сърцето след сърдечни исхемии, увреждане на бъбреците след бъбречни исхемии, увреждане на скелетната мускулатура, мускулни дистрофии, увреждания, които възникват чрез пролиферация на гладкомускулни клетки, коронарни съдови спазми, мозъчен вазоспазм, катаракти на очите, рестеноза на кръвния поток след ангиопластика.

В допълнение към това, бензамидите с формула (I) могат да бъдат полезни за хемотерапия на тумори и техните метастази и да служат за лечение на болести, при които настъпва повишено ниво на интерлевкин-1, както и при възпаления и ревматични заболявания.

Лекарствените препарати съгласно изобретението съдържат освен обичайните помощни средства за лекарствени средства и терапевтично активно количество от съединение с формула (I).

За локално външно приложение, например прахове, мази или спрейове, активните вещества могат да се съдържат в обичайните концентрации. По правило, активните вещества се съдържат в количество от 0,001 до 1 тегл.%, за предпочитане 0,01 до 0,1 тегл.%.

При вътрешно приложение, препаратите се използват в единични дози. В една единична доза се дават по 0,1 до 100 mg на килограм тегло. Препаратите могат да се прилагат ежедневно в една единствена или няколко дози според вида и тежестта на заболяванията.

Съответно на желания начин на приложение, лекарствените форми съгласно изобретението съдържат освен активното вещество и обичайните галенични носители и помощни средства. За локално външно приложение могат да се използват фармацевтично-технически помощни вещества като етанол, изопропанол, оксетилирано рициново масло, оксетилирано хидрирано рициново масло, полиакрилови киселини, полиетиленгликол, полиетиленгликолстеарат, етоксилирани мастни алкохоли, парафиново масло, вазелин и ланолин. За вътрешно приложение са подходящи например млечна захар, пропиленгликол, етанол, нишестета, талк и поливинилпиролidon.

Освен това могат да се съдържат още антиокислителни като токоферол и бутилхидроксианизол както и бутилхидрокситолуол, подобряващи вкуса добавки, стабилизиращи, емулгиращи, и хлъзгащи средства.

Съдържащите се освен активното вещество в препарата вещества, както и прилаганите при получаване на фармацевтичните препарати вещества, трябва да бъдат токсикологично безопасни и да са съвместими със съответното активно вещество. Получаването на лекарствените форми се извършва по обичаен начин, например чрез смесване на активното вещество с другите обичайни носители и разредители.

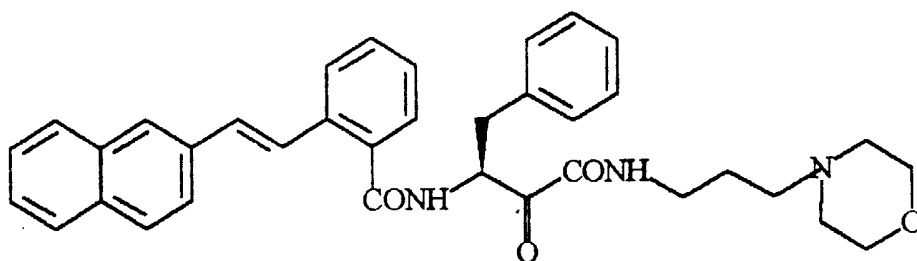
Лекарствените форми могат да се прилагат по различни начини на приложение, например перорално, парентерално като

венозно чрез вливания, подкожно, перитонеално и топично. Така, възможни са лекарствени форми като таблетки, емулсии, инфузионни и инжекционни разтвори, пасти, мази, гелове, кремове, лосиони, прахове и спрейове.

### Примери за изпълнение на изобретението

#### Пример 1.

(S)-2-(E-2-(нафт-2-ил)етен-1-ил)-N-(1-(N-(3-морфолино-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид



#### а) Етилов 2-(2-(E-нафт-2-ил)етен-1-ил)бензоат

29,7 g (0,13 mol) 2-винилнафталин, 25 g (0,16 mol) етилов бромобензоат, 22,5 ml (0,16 mol) триетиламин, 0,54 g паладиев ацетат и 1,44 g трифенилфосфин се нагреват в 200 ml ацетонитрил в продължение на 20 h при 100°C. След това сместта се излива във вода и се екстрахира няколкократно с етилацетат. Органичната фаза се концентрира под вакуум и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху кизелгел. Добив: 34 g (71%).

#### б) 2-(E-2-(нафт-2-ил)етен-1-ил)бензоена киселина

34 g (112,5 mmol) от междинния продукт 1a се разтваря в 200 ml тетраhydroфуран и се смесва с 9,5 g (168,7 mmol) 80%-ен калиев хидроксид разтворен в 150 ml вода. Сместа се нагрева 10 h под обратен хладник. След това реакционната смес се подкислява с концентрирана солна киселина и се екстрахира с етилацетат.

Органичната фаза се промива с вода, суши се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се обработва още с малко етилацетат и се филтрира на Нуч филтър. Добив 23,8 g (78%).

с) (S)-O-(трет-бутил)-N-(1-(N-(3-морфолино-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил)-3-фенилпропан-1-ол-2-ил)карбамат

Към 2,95 g (10 mmol) O-(трет-бутил)-2-(S)-N-(1-карбокси-2-хидрокси-3-фенилпропан-1-ол-2-ил)карбамат (S. L. Harbeson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29) и 1,4 g (10 mmol) N-(3-аминопропан-1-ил)морфолин в 50 ml безводен диметилформаид се прибавят едно след друго, при -5°C, 1,6 g (10 mmol) диетилов естер на цианофасфорната киселина и 1,0 g (10 mmol) триетиламин. Сместа се разбърква 1 h при -5°C и след това още 16 h при стайна температура. След това реакционната смес се излива във вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се екстрахира с воден разтвор на лимонена киселина. Тази водна фаза след това се алкализира с разреден натриев хидроксид и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се суши и се концентрира под вакуум, при което се получава 2,3 g (55%) продукт.

d) Амид на (S)-3-амино-2-хидрокси-3-фенил-N-(3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)маслена киселина

2,1 g (5 mmol) от междинния продукт 1с се разтварят в 60 ml метиленхлорид и се смесват с 60 ml трифлуорооцетна киселина. Сместа се разбърква 30 min при стайна температура. След това сместта се концентрира под вакуум и остатъкът се утаява из метиленхлорид/етер. Получава се 2,4 g суров продукт.

е) 2-(S)-2-(E-2-(нафт-2-ил)етен-1-ил)-N-(1-(N-(3-морфолино-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил)-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

Към 2,4 g (4 mmol) от междинния продукт 1d и 1,1 g (4 mmol) от междинния продукт 1b в 30 ml безводен диметил-формамид се прибавят едно след друго, при  $-5^{\circ}\text{C}$ , 0,65 g (4 mmol) диетилов естер на цианофосфорната киселина и 0,8 g (8 mmol) триетиламин. След това сместа се разбърква 1 h при  $-5^{\circ}\text{C}$  и след това още 16 h при стайна температура. След това се прибавят 200 ml вода и се екстрахира с диетилов етер. Водната фаза се неутрализира с разреден натриев хидроксид и след това се екстрахира с етилацетат. Тази органична фаза се суши и се концентрира под вакуум. Остатъкът се прекристализира из етилацетат. Добив: 0,8 g (35 %).

f) 2-(S)-2-(E-2-(нафт-2-ил)етен-1-ил)-N-(1-(N-(3-морфолино-1-ил-1-пропан-1-ил)карбамоил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

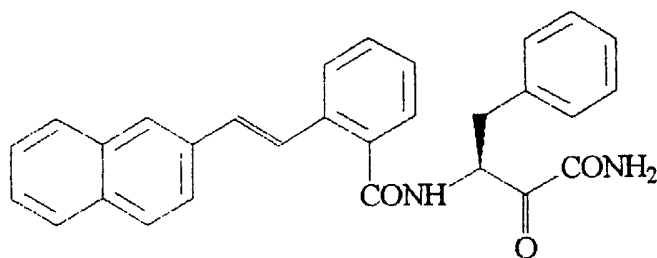
Към 0,46 g (0,8 mmol) от междинния продукт 1e и 0,3 g (3,2 mmol) триетиламин в 8 ml диметилсулфоксид се прибавят при стайна температура 0,38 g (2,4 mmol) комплекс пиридин-серен триоксид, разтворен в 4 ml диметилсулфоксид. Сместа се разбърква 16 h. След това, сместа най-напред се разрежда с вода и след това се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се суши и се концентрира под вакуум.

Остатъкът се обработва с етер, при което се получават 0,3 g (65 %) от продукта.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,7$  (2H), 2,4 (6H), 3,2 (1H), 3,5 (3H), 3,7 (4H), 5,8 (1H), 6,5 (1H), 7,0-8,0 (19H) и 8,8 (1H) ppm.

### Пример 2.

(S)-2-(E-2-(нафт-2-ил)етен-1-ил)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид



а) 2-(S)-О-(трет-бутил)-N-(1-карбамоил-3-фенилпропан-1-ол-2-ил)карбамат

217,7 g (60 mmol) О-(трет-бутил)-2-(S)-N-(1-карбокси-2-хидрокси-3-фенилпропан-1-ол-2-ил)карбамат (S. L. Harbeson et al., J. Med. Chem. 1994, 37.2918-29) взаимодейстрат аналогично на пример 1с с етанолов разтвор на амоняк. Добив: 13,5 g (76%).

б) Амид на 3-(S)-3-амино-2-хидрокси-3-фенилмаслена киселина

13,4 g (45,5 mmol) от междинното съединение 2а взаимодействат аналогично на пример 1d. Получават се 12,3 g (88 %) от продукта.

с) 2-(S)-2-(Е-2-(нафт-2-ил)етен-1-ил)-N-(1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпроп-2-ил)бензамид

Към 1,65 g (6 mmol) от междинното съединение 2b и 0,81 g (6 mmol) 1-хидроксибензотриазол (НОВТ) в 10 ml безводен диметилформамид се прибавят едно след друго, при -5°C, 1,26 g (6,6 mmol) N'-(3-диметиламинопропил)-N-етилкарбодимид хидрохлорид (EDC), 1,85 g (6 mmol) от междинното съединение 1b и 1,2 g (12 mmol) N-метилморфолин. След това сместа се разбърква 1 h при -5°C и още 16 h при стайна температура. След това към нея се прибавя вода и утайката се филтрира на Нуч филтър. Добив: 1,3 g (48 %) продукт.

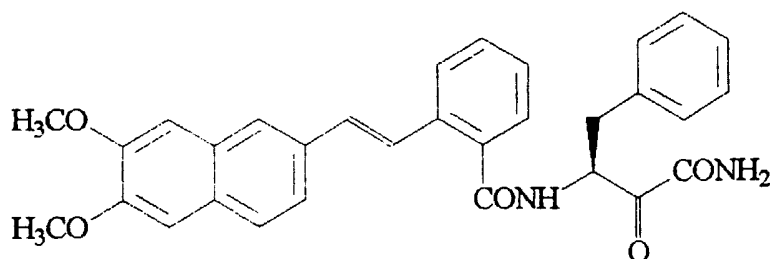
д) (S)-2-(2-(нафт-2-ил)етен-1-ил)-N-(1-карбамоил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

0,45 g (1 mmol) от междинното съединение 2с се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,28 g (62 %).

MS:  $m/e = 458 (M^+)$ .

**Пример 3.**

2-(S)-2-(E-2-(3,4-диметоксифенил)етен-1-ил)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид



а) Етилов 2-(E-2-(3,4-диметоксифенил)етен-1-ил)бензоат

5 g (30,5 mmol) 3,4-диметоксистирол взаимодействат аналогично на пример 1а с етилов 2-бромобензоат в диметилформамид, при 120°C. Получават се 7,2 g (94%) продукт.

б) 2-(E-2-(3,4-диметоксифенил)етен-1-ил)бензоена киселина

7 g (22 mmol) от междинния продукт 3а се осапунват аналогично на пример 1b с 4 М натриев хидроксид. Добив: 6,2 g (98%).

с) 2-(S)-2-(2-(3,4-диметоксифенил)етен-1-ил)-N-(1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

1,7 g (6 mmol) от междинното съединение 2b взаимодействат аналогично на пример 2с със съединението 3b. Добив: 2,1 g (76 %).

д) 2-(S)-2-(E-2-(3,4-диметоксифенил)етен-1-ил)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

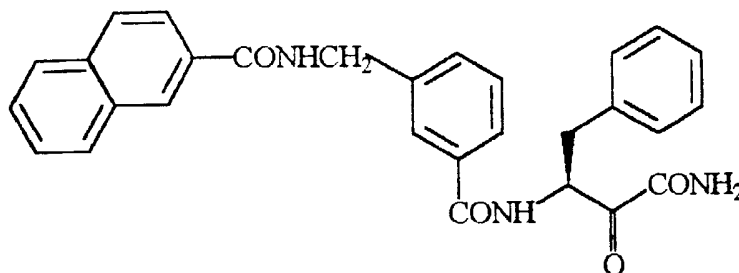
0,45 g (1 mmol) от междинното съединение 3с се

окисляват аналогично на пример 1f. Получава се 0,28 g (62 %) продукт.

MS:  $m/e = 479 (M^+)$ .

**Пример 4.**

(S)-4-(2-нафтиламидо)метил-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид



а) 4-(2-нафтиламидо)метилбензоена киселина

Към 10 g (66,2 mmol) 4-аминометилбензоена киселина в 150 ml пиридин се прибавя на капки, при 10°C, 12,6 g (66,2 mmol) хлорид на 2-нафтоена киселина, разтворен в 150 ml тетраhydroфуран. След това сместа се разбърква 16 h при стайна температура. След това сместа се концентрира под вакуум и отделената утайка се пречиства чрез хроматография (елуент: метиленхлорид/метанол = 10/1), при което се получават 11,3 g (56 %) от продукта.

б) 4-(2-нафтиламидо)метил-N-(3-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

1,2 g (4 mmol) от междинния продукт 4a взаимодействат аналогично на пример 2c с амид на 3-(S)-3-амино-2-хидрокси-3-фенилмаслена киселина 2b, при което се получават 1,7 g (88 %) от продукта.

с) (S)-4-(2-нафтиламидо)метил-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

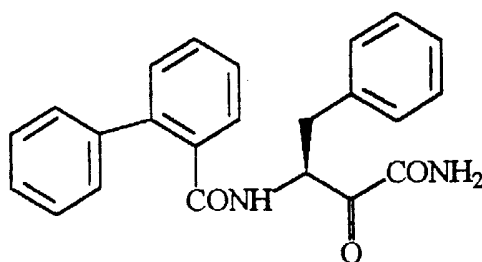
0,48 g (1 mmol) от междинното съединение 4b се

окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,31 g (65 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 2,9$  (1H), 3,2 (1H), 4,5 (2H), 5,2 (1H), 7,0 - 8,0 (16H), 8,2 (1H), 8,7 (1H) и 9,1 (2H) ppm.

**Пример 5.**

(S)-2-фенил-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид



а) 2-фенил-N-(3-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

0,8 g (4 mmol) бифенил-2-карбоксилна киселина и 1,2 g (4 mmol) от междинното съединение 2b взаимодействат аналогично на пример 2с. Добив: 1,2 g (80 %).

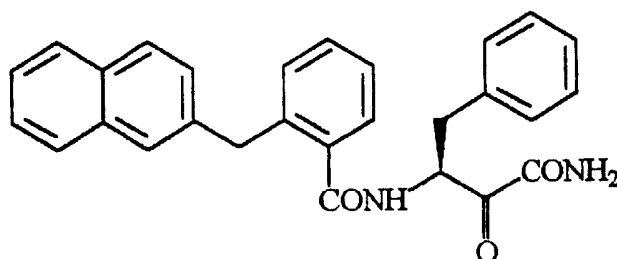
б) (S)-2-фенил-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

0,75 g (2 mmol) от междинното съединение 5a се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,35 g (47 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 2,8$  (1H), 3,1 (1H), 5,2 (1H), 7,0-7,5 (14H), 7,9 (1H), 8,1 (1H) и 8,9 (1H) ppm.

**Пример 6.**

(S)-2-(нафт-2-илметил)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид



а) 4,4-диметил-2-(2-(нафт-2-ил-хидроксиметил)фенил)-  
2-оксазолин

Към 25 g (0,14 mol) 4,4-диметил-2-фенил-2-оксазолин и 0,1 g трифенилметан в 400 ml безводен тетраhydroфуран се прибавят на капки, бавно, при  $-78^{\circ}\text{C}$ , 104 ml 1,6 M разтвор на бутиллитий. Сместа се разбърква 1 h. След това се оставя да се затопли до  $-30^{\circ}\text{C}$  и се прибавя на капки разтвор от 20,3 g (0,13 mol) 2-нафталдехид, разтворен в 200 ml безводен тетраhydroфуран. Разбърква се още 1 h при  $-20$  до  $-30^{\circ}\text{C}$ . След това реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се прибавя към ледена вода, която след това се екстрахира с етер. Органичната фаза се суши и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства хроматографски (елуент: норм-хептан/ацетон = 40/3). Добив: 25,3 g (54 %).

б) 3-нафт-2-ил-фталид

22 g (66 mmol) от междинния продукт 6a се нагряват в смес от 250 ml етанол и 100 ml 1M солна киселина 2 h под обратен хладник. След това етанолът се отстранява под вакуум и отделената утайка се филтрира на Нуч филтър. Добив: 16,4 g (95 %).

с) 2-нафт-2-ил-бензоена киселина

16 g (61,5 mmol) от междинния продукт 6b се разтварят в смес от 100 ml тетраhydroфуран и 250 ml етанол и след като се прибавят 5 g паладий/бариев сулфат, се провежда хидрогениране. След това се филтрира и филтратът се концентрира под вакуум. Остатъкът се прекристализира из толуен, при което се получават 13,6 g (85 %) от продукта.

д) 2-(нафт-2-ил)метил-N-(3-(S)-1-карбамоил-1-

хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

1,05 g (4 mmol) от междинния продукт 6с  
взаимодействат аналогично на пример 2с с междинния продукт 2b,  
при което се получават 1,7 g (97%) от продукта.

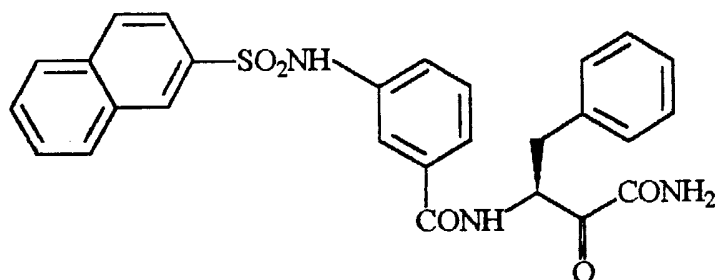
е) (S)-2-(нафт-2-ил)метил-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-  
фенилпропан-2-ил)бензамид

0,88 g (2 mmol) от междинното съединение 6d се  
окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,52 g (60 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 2,8$  (1H), 3,2 (1H), 4,1 (2H), 5,3  
(1H), 7,1-8,0 (17H), 8,1 (1H) и 9,9 (1H) ppm.

#### Пример 7,

(S)-3-(2-нафтил)сулфонамидо-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-  
фенилпропан-2-ил)бензамид



а) Етилов 3-(2-нафтилсулфонамидо)бензоат

Към 25 g (0,15 mol) етилов 3-аминобензоат и 63 ml  
(0,45 mol) триетиламин в 400 ml тетраhydroфуран се прибавя на  
капки, при 0°C, 34,3 g (0,15 mol) хлорид на 2-нафталинсулфонова  
киселина, разтворен в 250 ml тетраhydroфуран. След това сместа  
се нагрява 1 h под обратен хладник. Органичният разтворител се  
отстранява под вакуум и остатъкът се разпределя между  
етилацетат и вода. Етилацетатната фаза се суши и се концентрира  
под вакуум. Добив: 55 g (100 %).

б) 3-(2-нафтилсулфонамидо)бензоена киселина

55 g (0,15 mol) от междинното съединение 7а се

разтварят в 400 ml тетраhydroфуран и се смесват с 400 ml 4M натриев хидроксид. Сместа се разбърква 1,5 h при 60°C.

Органичният разтворител се отстранява под вакуум. Оставащата водна фаза се разбърква с разредена солна киселина. Отделената утайка се разтваря в етилацетат, промива се с вода, суши се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се обработва с метиленхлорид. След това се получават 37,3 g (75 %) продукт.

с) 3-(2-нафтил)сулфонамидо-N-(3-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

0,55 g (1,68 mmol) от междинното съединение 7b взаимодействат аналогично на пример 2c със съединението 2b. Добив: 0,72 g (86 %).

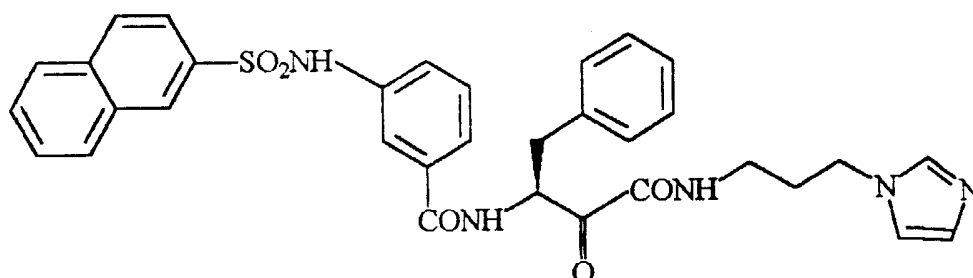
d) (S)-3-(2-нафтил)сулфонамидо-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

0,7 g (1,4 mmol) от междинното съединение 7c се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,68 g (98 %).

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2,9 (1H), 3,1 (1H), 5,2 (1H), 7,0-8,1 (17H), 8,2 (1H), 8,8 (1H) и 10,5 (1H) ppm.

#### Пример 8.

(S)-3-(2-нафтил)сулфонамидо-N-(3-(имидазол-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид



а) Етилов 3-(S)-3-амино-2-хидрокси-4-фенилбутират  
28 g (0,12 mol) 3-(S)-3-амино-2-хидрокси-4-фенил-

маслена киселина (S. L. Harbeson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29) се нагряват 3 h в 500 ml 1M етанолов разтвор на хлороводород, под обратен хладник. След това сместа се концентрира под вакуум и остътъкът се разпределя между вода и етилацетат. Етилацетатната фаза се алкализира с разтвор на натриев хидрогенкарбонат, при което се отделя масло. Това масло се разтваря в етилацетат, суши се и се концентрира под вакуум. Добив: 18 g.

b) 3-(нафт-2-ил)сулфонамидо-N-(2-(S)-1-етокси-карбонил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

16,5 g (50,4 mmol) от междинното съединение 7b и 11,2 g (50,4 mmol) от съединението 8a реагират аналогично на пример 2c. Добив: 7,8 g (30 %).

c) 3-(2-нафтил)сулфонамидо-N-(2-(S)-1-карбокси-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

7,8 g (14,6 mmol) от междинното съединение 8b се разтварят в 150 ml тетраhydroфуран и се смесват с 1,1 g (44 mmol) литиев хидроксид, разтворен в 20 ml вода. Сместа се разбърква 1 h при стайна температура. След това органичният разтворител се отстранява под вакуум и водната фаза се прави слабо кисела с 1M солна киселина. Отделената утайка се филтрира на Нуч филтър. Добив: 7,2 g (98 %).

d) 3-(нафт-2-ил)-2-ил)сулфонамидо-N-(2-(S)-1-N-(3-(имидазол-1-ил)пропан-1-ил)карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

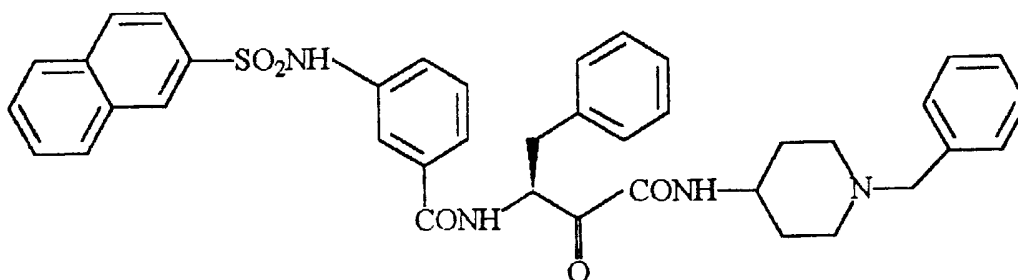
1 g (2 mmol) от междинното съединение 8c взаимодействат аналогично на пример 2c с 3-аминопропан-1-ил-1-имидазол. Добив: 0,63 g (53 %).

e) (S)-3-(2-нафтил)сулфонамидо-N-(1-N-(3-(имидазол-1-

ил)пропан-1-ил)карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид  
0,6 g (0,98 mmol) от междинното съединение 8d се  
окисляват аналогично на пример 1f, при което се получават 0,55 g  
(92 %) от продукта.

**Пример 9.**

(S)-N-(1-N-(N-бензилпиперидин-4-ил)карбамоил-1-оксо-  
3-фенилпропан-2-ил)-3-(нафт-2-ил)сулфонамидо)бензамид



a) N-(2-(S)-1-N-(N-бензилпиперидин-4-ил)карбамоил-1-  
хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-3-(нафт-2-ил)сулфонамидо-  
бензамид

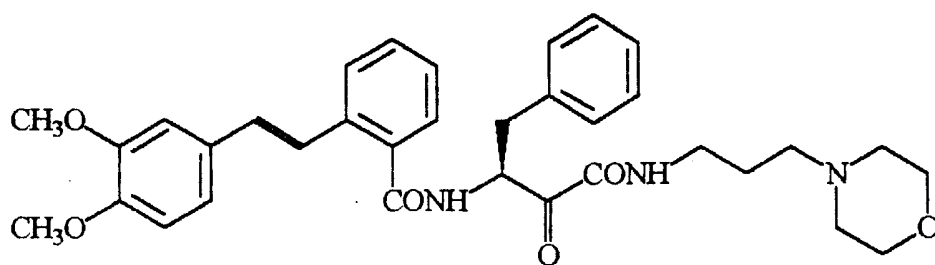
1 g (2 mmol) от междинното съединение 8с и 4-амино-N-  
бензилпиперидин взаимодействат аналогично на пример 2с, при  
което се получава 0,67 g ( 50 %) от продукта.

b) (S)-N-(1-N-(N-бензилпиперидин-4-ил)карбамоил-1-  
оксо-3-фенилпропан-2-ил)-3-(нафт-2-ил)сулфонамидобензамид

0,65 g (1 mmol) от междинното съединение 9a се  
окисляват аналогично на пример 1f, при което се получават 0,59 g  
(91 %) от продукта.

**Пример 10.**

(S)-2-(E-2-(3,4-диметоксифенил)етен-1-ил)-N-(1-(N-(3-  
морфолино-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-  
ил)бензамид



а) 2-(E-2-(3,4-диметоксифенил)етен-1-ил)-N-(2-(S)-1-(N-(3-морфолино-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил)-1-хидрокси-1-фенилпропан-2-ил)бензамид

1,7 g (6 mmol) от междинното съединение 3b реагират аналогично на пример 2с със съединението 2b. Добив: 1,2 g (34 %).

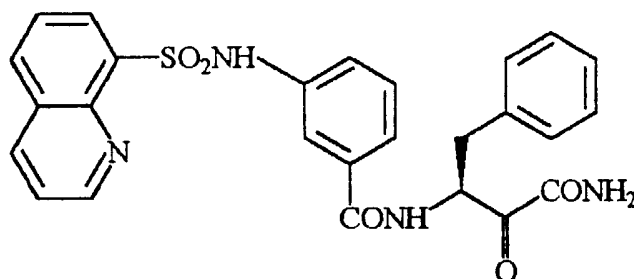
б) (S)-2-(E-2-(3,4-диметоксифенил)етен-1-ил)-N-(1-N-(3-морфолино-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

0,6 g (1 mmol) от междинното съединение се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,12 g (20%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,8 (2H), 2,4-2,7 (6H), 3,1 (1H), 3,5 (2H), 3,6 - 3,8 (5H), 3,9 (6H), 5,7 (1H), 6,3 (1H), 6,8-7,9 (14H) и 8,5 (1H) ppm.

### Пример 11.

(S)-3-(нафт-2-ил)сулфонамидо-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид



а) Амид на 8-хинолил-N-(3-етоксикарбонил)сулфонова киселина

5 g (30,3 mmol) етилов 3-аминобензоат взаимодействат

аналогично на пример 7а с хлорид на 8-хинолинсулфонова киселина при 0°C, при което се получават 5,9 g (76 %) от продукта.

б) Амид на N-(3-карбокси)-8-хинолилсулфонова киселина

5,9 g от междинното съединение 11а се осапунват аналогично на пример 1b. Добив: 5,1 g (95 %).

с) 3-(нафт-2-ил)сулфонамидо-N-(3-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

1 g (3 mmol) от междинното съединение 2b взаимодействат с 0,95 g (3 mmol) от съединението 11b аналогично на пример 2с, при което се получават 1,3 g (87 %) продукт.

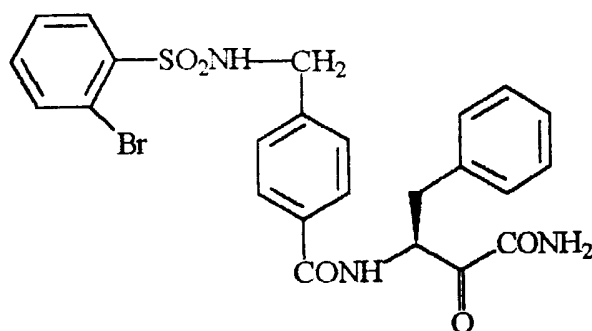
д) (S)-3-(2-нафтил)сулфонамидо)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

1,2 g (2,4 mmol) от междинното съединение 11с се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,8 g (70 %).

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>DMSO): δ = 2,9 (1H), 3,1 (1H), 5,2 (1H), 7,0-8,8 (17H), 8,1 (1H) и 10,2 (1H) ppm.

### Пример 12.

(S)-4-(2-бромифенилсулфонамидо)метил-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид



а) О-(трет-бутил)-N-(4-етоксикарбонилбензил)карбамат  
7 g (34,7 mmol) етилов 4-аминометилбензоат и 9,6 ml

(39,4 mmol) триетиламин се разтварят в 150 ml тетраhydroфуран/диметилформамид (2:1) и се смесват при 0°C, на капки, с разтвор на 8 g (36,5 mmol) ВОС-анхидрид в 100 ml тетраhydroфуран. Сместа се разбърква 16 h при стайна температура. След това сместа се концентрира под вакуум и остатъкът се разпределя между вода и етилацетат. Органичната фаза се суши и се концентрира под вакуум, при което се получават 8,5 g (93 %) от продукта.

b) О-(трет-бутил)-N-(4-карбоксибензил)карбамат

8,3 g (31,3 mmol) от междението съединение 12a се хидролизират аналогично на пример 8c, при което се получават 7,3 g (93 %) от продукта.

c) 4-(трет-бутилоксиамидо)метил-N-(3-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

7 g (27,9 mmol) от междението съединение 12b взаимодействат със съединение 2b аналогично на пример 2c. Добив: 9,2 g (77 %).

d) 4-аминометил-N-(2-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

9,0 g (21 mmol) от междението съединение 12c се разцепват аналогично на пример 1d, с трифлуороцетна киселина. Добив: 10,8 g (100 %).

e) 4-(бромофенилсулфонамидо)метил-N-(2-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

1,5 g (3,4 mmol) от междението съединение 12d взаимодействат аналогично на пример 7a с хлорид на 2-бромобензолсулфонова киселина при 0°C, при което се получават 1,2 g (69 %) от продукта.

f) (S)-4-(2-бромфенилсулфонамидо)метил-N-(1-

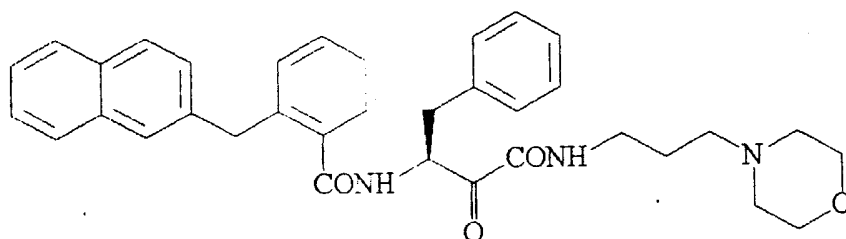
карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)бензамид

1,05 g (1,9 mmol) от междинното съединение 12e се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,78 g (75 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 2,9 (1H), 3,2 (1H), 4,2 (2H), 5,3 (1H), 7,0-8,0 (15H), 8,4 (1H) и 8,8 (1H) ppm.

**Пример 13.**

(S)-N-(1-N-(3-морфолин-1-ил-3-пропан-1-ил)-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-(нафт-2-илметил)-бензамид



а) О-(трет-бутил)-N-(2-(S)-1-(N-3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-2-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамат

19,2 g (65 mmol) О-(трет-бутил)-2-(S)-N-(1-карбокси-2-хидрокси-3-фенилпропан-1-ол-2-ил)карбамат (S. L. Harbeson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29) взаимодействат аналогично на пример 2c с 1-(аминопропан-1-ил)морфолин, при което се получават 23,5 g (85 %) от продукта.

б) Амид на 3-(S)-3-амино-2-хидрокси-N-(3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)-4-фенилмаслена киселина

23,3 g (55,3 mmol) от междинното съединение 13a се разцепват аналогично на пример 1d с трифлуороцетна киселина, при което се получават 28 g суров продукт, който взаимодейства по-нататък без пречистване.

с) N-(2-(S)-1-N-(3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-2-(нафт-2-илметил)бензамид

1,57 g (6 mmol) от междинното съединение 6с  
взаимодействат аналогично на пример 2с със съединението 13b.  
Добив: 1,1 g (32 %).

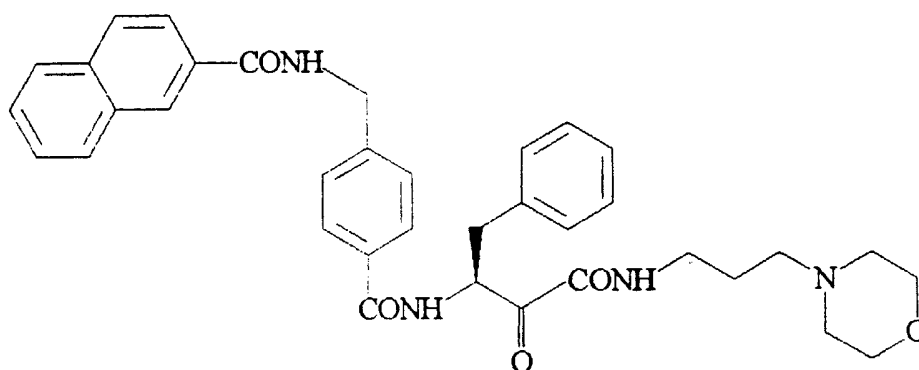
d) (S)-N-(1-N-(3-морфолин-1-ил-3-пропан-1-ил)-  
карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-(нафт-2-илметил)-  
бензамид

0,57 g (1 mmol) от междинното съединение 13с се  
окисляват аналогично на пример 2с. Добив: 0,14 g (25 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1,6$  (2H), 2,2 (6H), 2,9 (1H), 3,2  
(3H), 3,5 (4H), 4,1 (2H), 5,3 (1H), 7,0-7,9 (16H) и 8,9 (1H) ppm.

#### Пример 14.

(S)-N-(1-N-(3-морфолин-1-ил-3-пропан-1-ил)карбамоил-  
1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(нафт-2-иламидо)метилбензамид



a) N-(2-(S)-1-N-(3-морфолин-1-ил-3-пропан-1-  
ил)карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-4-(нафт-2-  
иламидометил)бензамид

3,1 g (10 mmol) от междинното съединение 4а  
взаимодействат аналогично на пример 2с със съединение 13b, при  
което се получават 1,9 g продукт.

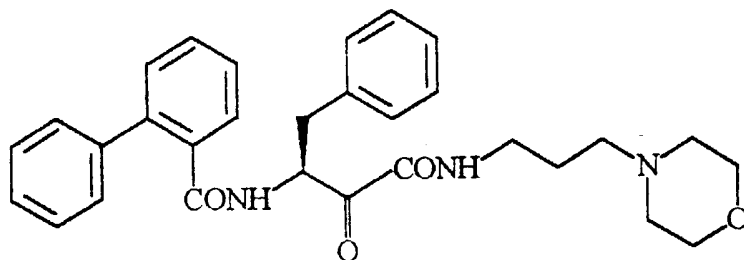
b) (S)-N-(1-N-(3-морфолин-1-ил-3-пропан-1-ил)карбамоил-  
1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(нафт-2-иламидо)метилбензамид

1,2 g (2 mmol) от междинното съединение 14а се  
окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,83 g (73 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1,6$  (2H), 2,2 (6H), 3,0 (1H), 3,2 (3H), 3,5 (4H), 4,6 (2H), 5,2 (1H), 6,9-8,0 (16H), 8,4 (1H), 8,8 (1H) и 9,0 (1H) ppm.

**Пример 15.**

(S)-N-(1-N(3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-фенилбензамид



а) N-(2-(S)-1-N-(3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-2-фенилбензамид

2 g (10 mmol) бифенил-2-карбоксилна киселина  
взаимодейства аналогично на пример 2с с междинното съединение 13b, при което се получава 1,8 g от продукта.

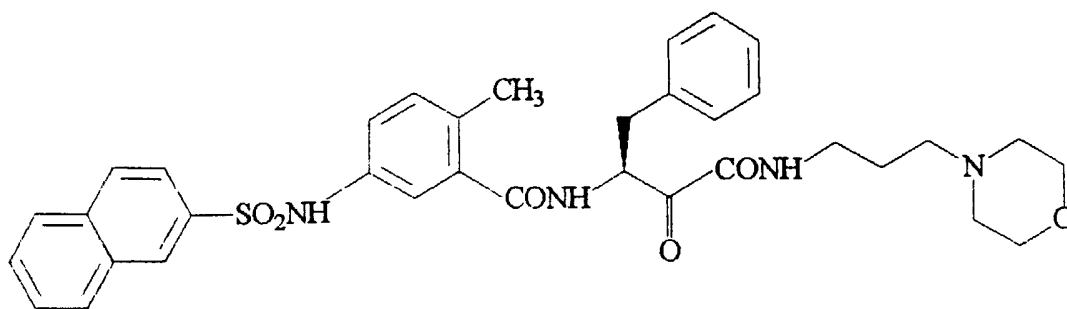
(S)-N-(1-N-(3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-фенилбензамид

1,0 g (2 mmol) от междинното съединение 15a се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,45 g (45 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1,7$  (2H), 2,2 (6H), 2,8 (1H), 3,2 (3H), 3,6 (4H), 5,2 (1H), 7,0-7,8 (14H) и 8,9 (2H) ppm.

**Пример 16.**

(S)-2-метил-N-(1-N-(3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-5(нафт-2-ил-сулфонамидо)бензамид



а) Етилов 5-амино-2-метилбензоат

26,5 g (127 mmol) етилов 2-метил-5-нитробензоат се хидрират в етанол след прибавяне на 1 g паладий/въглен (10%-ен). Добив: 0,1 g (89 %).

б) Етилов 2-метил-5-(нафт-2-илсулфонамидо)бензоат

12,6 g (70,4 mmol) от междинното съединение 16a взаимодействат аналогично на пример 7a с хлорид на нафталин-2-сулфонова киселина при 0°C, при което се получават 20,1 g от продукта.

с) 2-метил-5-(нафт-2-илсулфонамидо)бензоена киселина

20 g (54 mmol) от междинното съединение 16b се хидролизират аналогично на пример 8с, при което се получава 15,8 g продукт.

д) 2-метил-N-(2-(S)-1-N-(3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-5-(нафт-2-илсулфонамидо)бензамид

3,4 g (10 mmol) от междинното съединение 16с взаимодействат аналогично на пример 2с, със съединението 13b. Добив: 3,8 g.

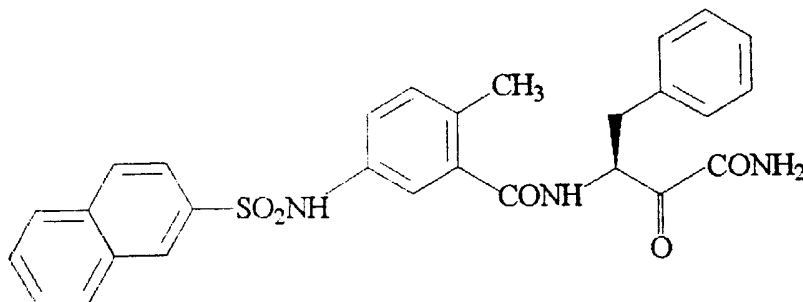
е) (S)-2-метил-N-(1-N-(3-морфолин-1-ил-пропан-1-ил)карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-5-(нафт-2-илсулфонамидо)бензамид

0,92 g (1,5 mmol) от междинното съединение се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,3 g (32 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1,6$  (2H), 2,0 (3H), 2,3 (3H), 2,8 (1H), 3,2 (2H), 3,2-3,5 (3H), 3,6 (4H), 5,2 (1H), 6,9-8,1 (14H), 8,3(1H), 8,7 (1H) и 10,4 (1H) ppm.

**Пример 17.**

(S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-метил-5-(нафт-2-илсулфонамидо)бензамид



а) N-(2-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-2-метил-5-(нафт-2-илсулфонамидо)бензамид

2,7 g (8 mmol) от междинното съединение 16с взаимодействат аналогично на пример 2с със съединението 2b. Добив: 1,5 g (46 %).

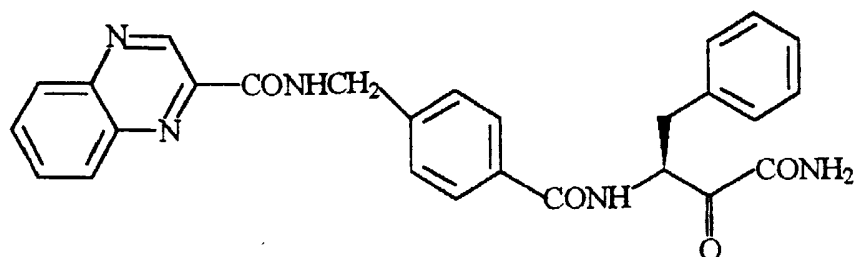
б) (S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-метил-5-(нафт-2-илсулфонамидо)бензамид

1,0 g (2 mmol) от междинното съединение 17а се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,65 g (65 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2,0$  (3H), 2,8 (1H), 3,2 (1H), 5,2 (1H), 6,8-8,0 (15H), 8,2 (2H), 8,6 (1H) и 10,2 (1H) ppm.

**Пример 18.**

(S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хиноксалин-2-ил-амидо)метилбензамид



а) N-(2-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хиноксалин-2-ил-амидо)метилбензамид

1,2 g (2,7 mmol) от междинното съединение 12d взаимодействуют аналогично на пример 7a, с хлорид на хиноксалин-2-карбоксилна киселина, при което се получават 0,8 g (62 %) от продукта.

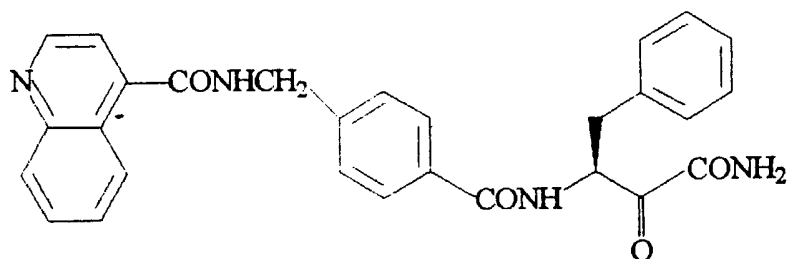
б) (S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хиноксалин-2-ил-амидо)метилбензамид

0,78 g (1,6 mmol) от междинното съединение 18a се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,42 g (55 %).

MS:  $m/e = 481 (M^+)$ .

### Пример 19,

(S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хинолин-4-ил-амидо)метилбензамид



а) N-(2-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хинолин-4-ил-амидо)метилбензамид

0,8 g (1,8 mmol) от междинното съединение 12d

взаимодействат аналогично на пример 2с с хинолин-4-карбоксилна киселина, при което се получават 0,4 g (46 %) от продукта.

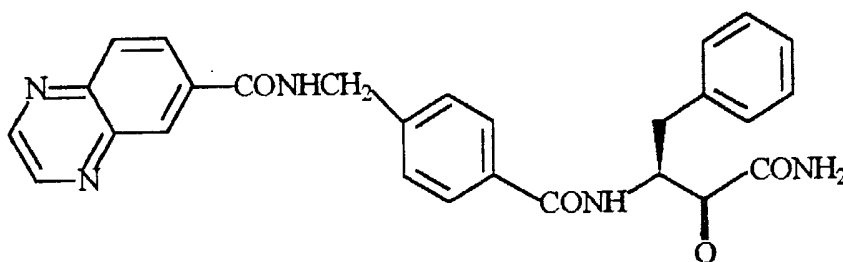
б) (S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хинолин-4-ил-амидо)метилбензамид

0,39 g (0,8 mmol) от междинното съединение 19а се окислява аналогично на пример 1f. Добив: 0,27 g (70 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 2,9$  (1H), 3,1 (1H), 4,4 (2H), 5,2 (1H), 7,0-8,0 (15H), 8,8 (1H), 8,9 (1H) и 9,3 (2H) ppm.

#### Пример 20.

(S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хиноксалин-6-ил-амидо)метилбензамид



а) N-(2-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хиноксалин-6-или-амидо)метилбензамид

0,8 g (1,8 mmol) от междинното съединение 12d взаимодействат аналогично на пример 2с с хиноксалин-6-карбоксилна киселина, при което се получават 0,36 g (42 %) от продукта.

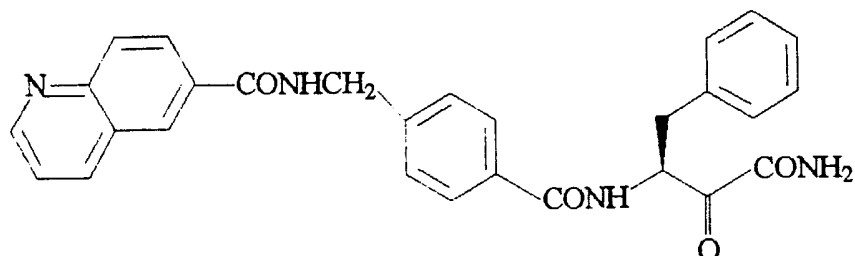
б) (S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хиноксалин-6-ил-амидо)метилбензамид

0,35 g (0,72 mmol) от междинното съединение 20а се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,23 g (66 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 2,8$  (1H), 3,2 (1H), 4,6 (2H), 5,2 (1H), 7,0-8,2 (10H), 8,7 (1H), 8,8 (1H), 9,0 (2H) и 9,4 (2H) ppm.

#### Пример 21.

(S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хинолин-6-ил-амидо)метилбензамид



а) N-(2-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хинолин-6-ил-амидо)метилбензамид

0,8 g (1,8 mmol) от междинното съединение 12d взаимодействуют аналогично на пример 2с с хинолин-6-карбоксилна киселина, при което се получават 0,41 g (47 %) продукт.

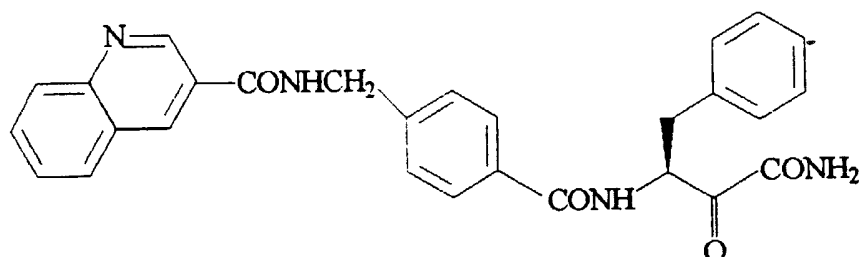
б) (S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хинолин-6-ил-амидо)метилбензамид

0,4 g (0,83 mmol) от междинното съединение 21a се окисляват аналогично на пример 1f. Добив 0,34 g (85 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 2,9 (1H), 3,1 (1H), 4,4 (2H), 5,2 (1H) и 7,0-9,2 (19H) ppm.

### Пример 22.

(S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хинолин-3-ил-амидо)метилбензамид



а) N-(2-(S)-1-карбамоил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хиноксалин-3-ил-амидо)метилбензамид

1,0 g (2,3 mmol) от междинното съединение 12d взаимодействат аналогично на пример 2с с хиноксалин-3-карбоксилна киселина, при което се получават 0,89 g (80 %) продукт.

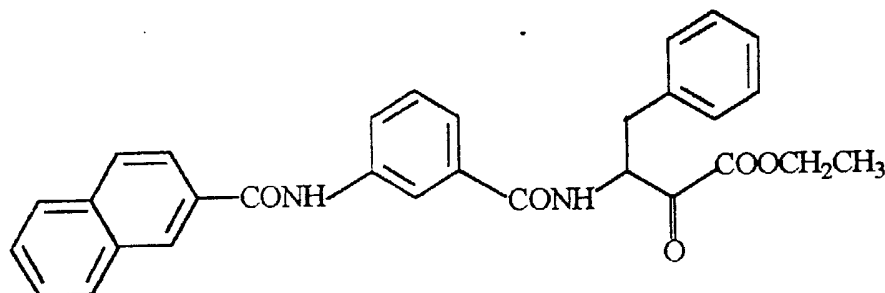
б) (S)-N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(хиноксалин-6-ил-амидо)метилбензамид

0,84 g (1,7 mmol) от междинното съединение 22a се окисляват аналогично на пример 1f. Добив: 0,75 g (90%).

MS:  $m/e = 480 (M^+)$ .

### Пример 23.

N-(1-етоксикарбонил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(нафт-2-иламидо)бензамид



а) 3-(нафт-2-иламидо)бензоена киселина

14,8 g (0,11 mol) 3-амидобензоена киселина се разтварят в 300 ml пиридин и се смесват на части с 20,6 g (0,11 mol) 2-нафтоилхлорид. Сместа се разбърква 16 h при стайна температура. След това сместа се концентрира под вакуум и остатъкът се прекристализира из етанол. Добив: 30,3 g (97 %).

б) N-(1-етоксикарбонил-3-фенилпропан-2-ил)-4-(нафт-2-иламидо)бензамид

18,0 g (61,8 mmol) от междинното съединение 23a и 14,2 g (61,8 mmol) етилов естер на D,L-аланин взаимодействат аналогично на пример 2с, при което се получават 19,8 g (71 %) продукт.

с) N-(1-карбокси-3-фенилпропан-2-ил)-4-(нафт-2-ил-амидо)бензамид

19,5 g (41,8 mmol) от междинното съединение 23b се хидролизират аналогично на пример 8с. Добив: 15,2 g (83 %).

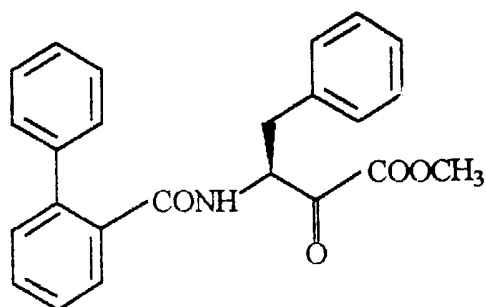
N-(1-етоксикарбонил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-4-(нафт-2-ил-амидо)бензамид

Към разтвор от 14,0 g (32 mmol) от междинното съединение 23с, 0,4 g (3,2 mmol) N,N-4-диметиламинопиридин и 10,3 ml (127,7 mmol) пиридин в 100 ml безводен тетраhydroфуран се прибавя на капки 7,1 ml (63,9 mmol) хлорид на моноетилов естер на оксаловата киселина, така че температурата да се покачи до около 40°C. След това сместа се нагрява 3 h под обратен хладник. Разбърква се още 16 h при стайна температура. След това внимателно се прибавят 100 ml вода и отново се разбърква 30 min. Реакционната смес се смесва с много вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се суши и се концентрира под вакуум, при което се получават 17 g масло. Това масло се разтваря в 100 ml абсолютен етанол и се прибавят 0,24 g калиев трет-бутанолат. Отново се разбърква 16 h при стайна температура. Сместа се концентрира под вакуум и остатъкът се пречиства чрез хроматография (елуент: метиленхлорид/етилацетат = 10/1). Добив: 7,5 g (54 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,3 (3H), 3,2 (1H), 3,3 (1H), 4,2 (2H), 5,6 (1H) и 6,9-8,4 (18H) ppm.

#### Пример 24.

(S)-N-(1-етоксикарбонил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-фенилбензамид



а) N-(3-(S)-1-етоксикарбонил-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-2-фенилбензамид

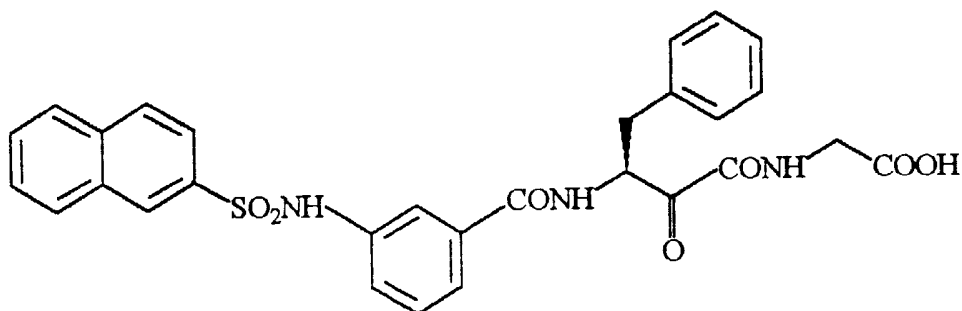
Бифенил-2-карбоксилна киселина взаимодейства аналогично на пример 2с с метилов 3-(S)-3-амино-2-хидрокси-4-фенилбутират.

б) (S)-N-(1-етоксикарбонил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-фенилбензамид

Междинното съединение 24а се окислява аналогично на пример 1f. MS:  $m/e = 387 (M^+)$ .

#### Пример 25.

(S)-N-(N-карбоксиметил-1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-3-(2-нафтилсулфонамидо)бензамид



а) О-трет-бутил-N-(3-(S)-1-етоксикарбонил-2-хидрокси-4-фенилпропан-2-ил)уретан

2,3 g (7,7 mmol) О-трет-бутил-N-(3-(S)-1-карбокси-2-хидрокси-4-фенилпропан-2-ил)уретан и 1,1 g (7,7 mmol) хидрохлорид на етилглицинат взаимодействат аналогично на пример 2с, при което се получава 1,7 g (57 %) от продукта.

b) Амид на 3-(S)-3-амино-N-(етоксикарбонилметил)-2-хидрокси-4-фенилмаслена киселина х трифлуороцетна киселина

1,4 g (3,7 mmol) от междинното съединение 25a се разтваря в 25 ml метиленхлорид и след като се прибавят 10 ml трифлуороцетна киселина, се разбърква 2 h при стайна температура. След това сместа се концентрира под вакуум, при което се получава 1,5 g (100 %) от продукта.

c) (S)-N-(1-(N-етоксикарбонилметил-карбамоил)-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-3-(2-нафтилсулфонамидо)-бензамид

Междинното съединение 7b взаимодейства аналогично на пример 2c с продукта от 25b. Добив: 1,3 g.

d) (S)-N-(1-(N-карбоксиметил-карбамоил)-1-хидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-3-(2-нафтилсулфонамидо)бензамид

1,2 g (2 mmol) от междинното съединение 25c се хидролизират аналогично на пример 8c. Добив: 0,77 g (67 %).

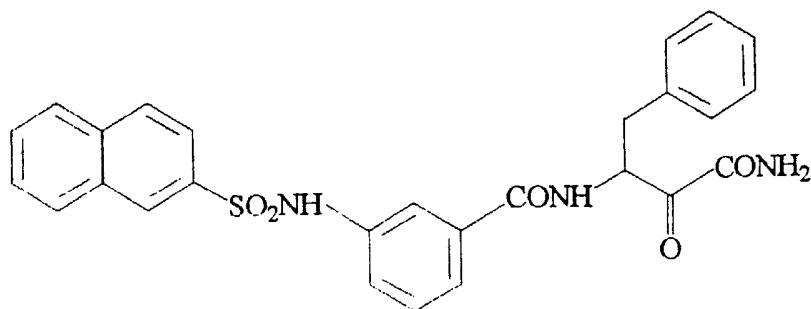
e) (S)-N-(1-(N-карбоксиметил-карбамоил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-3-(2-нафтилсулфонамидо)бензамид

0,7 g (1,2 mmol) от междинното съединение 25d се окислява аналогично на пример 1f, при което се получава 0,16 g (23 %) от продукта.

MS:  $m/e = 559 (M^+)$ .

#### Пример 26.

N-(1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-3-(2-нафтилсулфонамидо)бензамид



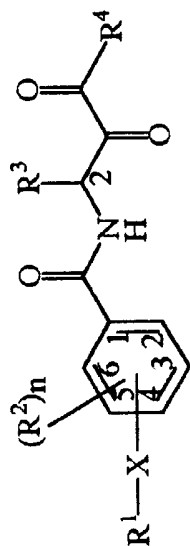
а) Междинното съединение 7b взаимодейства аналогично на пример 2с с етилов 3-амино-2-хидрокси-4-фенилбутират.

б) N-(N-карбоксиметил-1-карбамоил-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-3-(2-нафтилсулфонамидо)бензамид

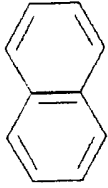
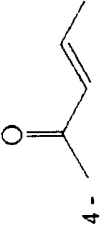
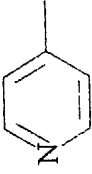
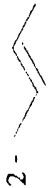
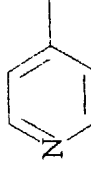
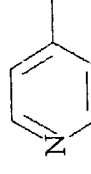
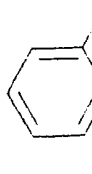
Междинното съединение 26а се окислява аналогично на пример 1f, при което се получава продуктът.

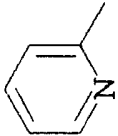
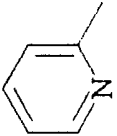
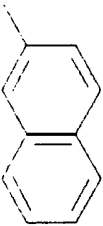
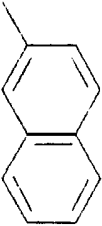
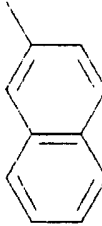
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 2,5$  (2H), 5,2 (1H), 7,1-8,1 (17 H), 8,4 (2H), 8,8 (1H) и 10,5 (1H) ppm.

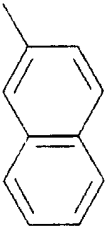
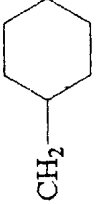
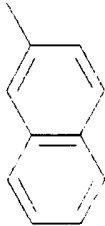
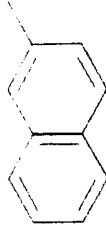
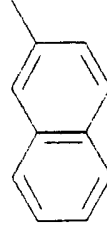
По аналогичен начин могат да се получат :

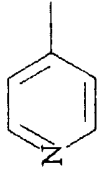
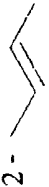


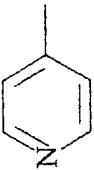
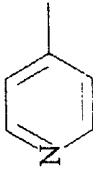
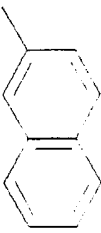
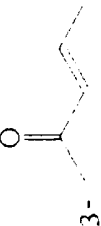
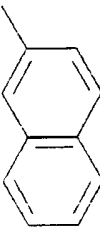
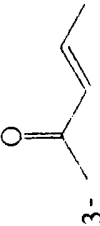
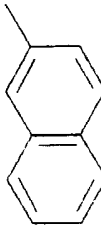
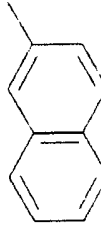
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup> | X | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>      | R <sup>4</sup>                                            |
|--------|------------------------|----------------|---|----------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|
| 27     | (S)                    |                |   | H              | CH <sub>2</sub> -Ph | NH <sub>2</sub>                                           |
| 28     | (S)                    |                |   | H              | CH <sub>2</sub> -Ph | NH <sub>2</sub>                                           |
| 29     | (S)                    |                |   | H              | CH <sub>2</sub> -Ph | -NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<br> |
| 30     | (S)                    |                |   | H              | CH <sub>2</sub> -Ph | -NH-<br>                                                  |

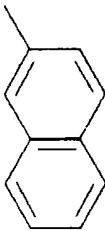
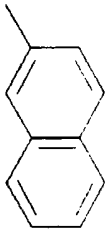
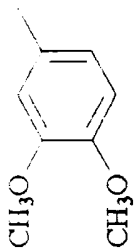
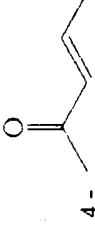
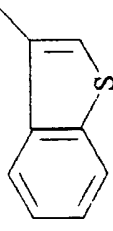
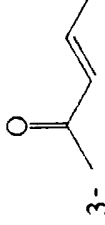
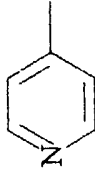
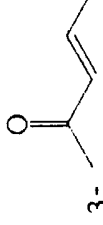
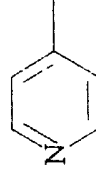
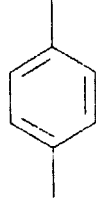
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                           | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                   | R <sup>4</sup>                                                                     |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 31     | (R,S)                  |    | 4-<br>   | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>                                                                    |
| 32     | (S)                    |    | 2-<br>   | H              | CH <sub>2</sub> Ph                               | NH <sub>2</sub>                                                                    |
| 33     | (S)                    |    | 2-<br>   | H              | CH <sub>2</sub> Ph                               | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                  |
| 34     | (R,S)                  |    | 2-<br>   | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>                                                                    |
| 35     | (S)                    |   | 2-<br> | H              | CH <sub>2</sub> Ph                               |  |
| 36     | (S)                    |  | 2-<br> | H              | CH <sub>2</sub> -Ph                              | NH <sub>2</sub>                                                                    |

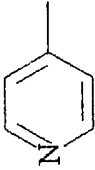
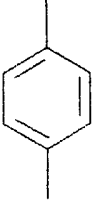
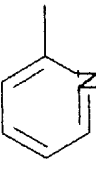
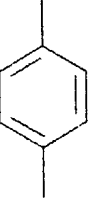
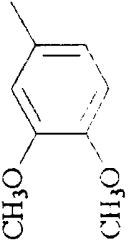
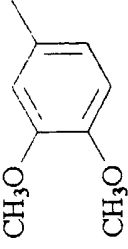
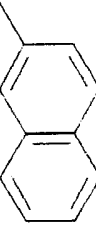
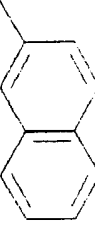
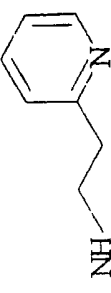
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                      | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>      | R <sup>4</sup>                                                                    |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 37     | (S)                    |    | 2-  | H                 | CH <sub>2</sub> -Ph |  |
| 38     | (S)                    |    | 2-  | H                 | CH <sub>2</sub> -Ph | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                 |
| 39     | (R,S)                  |    | 4-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub>                                                    | H                 | CH <sub>2</sub> -Ph | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 40     | (R,S)                  |    | 4-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub>                                                    | H                 | CH <sub>2</sub> -Ph | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                 |
| 41     | (S)                    |  | 4-CONH-                                                                                | H                 | CH <sub>2</sub> -Ph | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 42     | (S)                    |  | 3-SO <sub>2</sub> NH-                                                                  | 6-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> -Ph | NH <sub>2</sub>                                                                   |

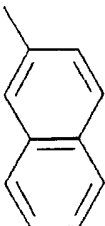
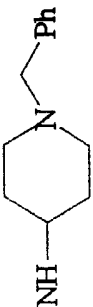
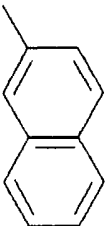
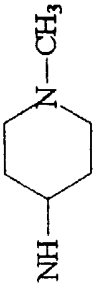
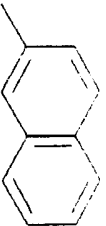
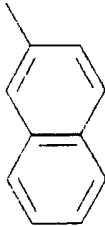
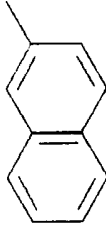
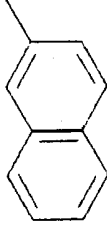
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                       | X                    | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>                                                                    | R <sup>4</sup>                                                                     |
|--------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 43     | (S)                    |   | 3-SO <sub>2</sub> NH | 6-CH <sub>3</sub> |  | NH <sub>2</sub>                                                                    |
| 44     | (R,S)                  |   | 3-SO <sub>2</sub> NH | 6-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | NH <sub>2</sub>                                                                    |
| 45     | (S)                    |   | 3-SO <sub>2</sub> NH | 6-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> -Ph                                                               |   |
| 46     | (S)                    |  | 3-SO <sub>2</sub> NH | 6-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> -Ph                                                               |  |
| 47     | (S)                    | Ph-                                                                                  | 3-SO <sub>2</sub> NH | H                 | CH <sub>2</sub> -Ph                                                               | NH <sub>2</sub>                                                                    |
| 48     | (R,S)                  | Ph-                                                                                  | 3-SO <sub>2</sub> NH | 6-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> -Ph                                                               | NH <sub>2</sub>                                                                    |

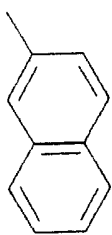
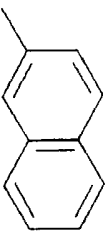
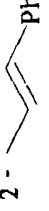
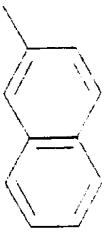
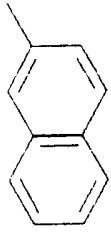
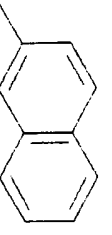
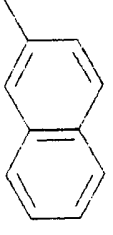
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                        | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>                                  | R <sup>4</sup>                                                                    |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 49     | (S)                    | Ph                                                                                    | 3-SO <sub>2</sub> NH                                                                     | H                 | CH <sub>2</sub> -Ph                             |  |
| 50     | (S)                    | Ph                                                                                    | 3-SO <sub>2</sub> NH                                                                     | H                 | CH <sub>2</sub> -Ph                             | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                 |
| 51     | (S)                    | Ph                                                                                    | 3-SO <sub>2</sub> NH                                                                     | H                 | CH <sub>2</sub> -Ph                             |  |
| 52     | (R,S)                  | Ph                                                                                    | 3-SO <sub>2</sub> NH                                                                     | 6-CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 53     | (S)                    | Ph                                                                                    | 3-SO <sub>2</sub> NH                                                                     | 6-CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 54     | (R,S)                  |  | 2-  | H                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>                                                                   |

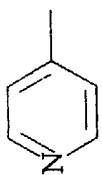
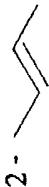
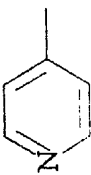
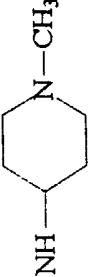
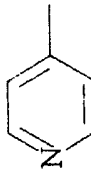
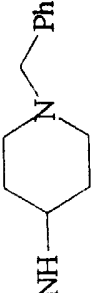
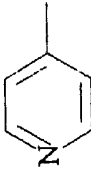
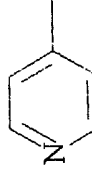
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                  | R <sup>4</sup>                                                                    |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 55     | (R,S)                  |    | 2-  | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> |  |
| 56     | (R,S)                  |    | 2-  | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                 |
| 57     | (S)                    |    | 3-  | H              | CH <sub>2</sub> -Ph                             | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 58     | (S)                    |    | 3-  | H              | CH <sub>2</sub> -Ph                             |  |
| 59     | (S)                    |   | 2-CH <sub>2</sub> -O-                                                                  | H              | CH <sub>2</sub> -Ph                             | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 60     | (S)                    |  | 2-CH <sub>2</sub> -                                                                    | H              | CH <sub>2</sub> -Ph                             | NH <sub>2</sub>                                                                   |

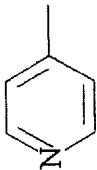
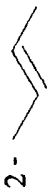
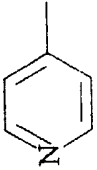
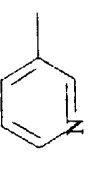
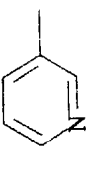
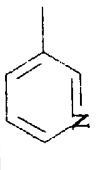
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                     | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                                 | R <sup>4</sup>                                                                    |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 61     | (R,S)                  |    | 2-CH <sub>2</sub>                                                                     | H              | CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 62     | (R,S)                  |    | 2-CH <sub>2</sub>                                                                     | H              | CH <sub>2</sub> Ph                                             |  |
| 63     | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph                                             | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 64     | (R,S)                  |   |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph                                             | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 65     | (R,S)                  |  |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph                                             | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 66     | (R,S)                  |  |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph                                             | NH <sub>2</sub>                                                                   |

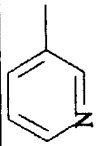
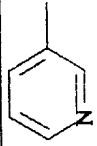
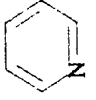
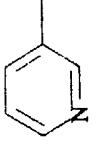
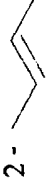
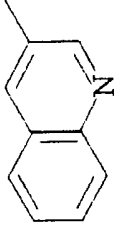
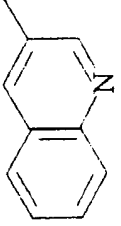
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>                                                                      |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 67     | (R,S)                  |    |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 68     | (R,S)                  |    |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                     |
| 69     | (R,S)                  |    | 2-≡-                                                                                | H              | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                     |
| 70     | (R,S)                  |    | 2-≡-                                                                                | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 71     | (R,S)                  |  | 3-SO <sub>2</sub> NH                                                                | H              | CH <sub>2</sub> Ph |   |
| 72     | (R,S)                  |  | 3-SO <sub>2</sub> NH                                                                | H              | CH <sub>2</sub> Ph |  |

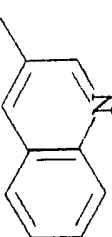
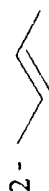
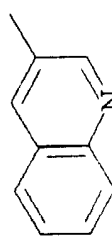
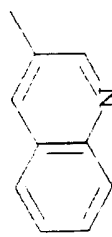
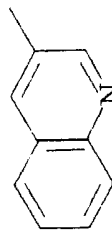
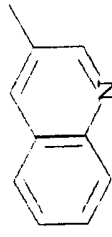
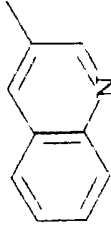
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                        | R <sup>2</sup>        | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>                                                                    |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 73     | (R,S)                  |    | 3-SO <sub>2</sub> NH                                                                     | H                     | CH <sub>2</sub> Ph |  |
| 74     | (R,S)                  |    | 3-SO <sub>2</sub> NH                                                                     | H                     | CH <sub>2</sub> Ph |  |
| 75     | (R,S)                  |    | 2-    | 5-NO <sub>2</sub>     | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 76     | (R,S)                  |    | 2-    | 5-NO <sub>2</sub>     | CH <sub>2</sub> Ph | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                 |
| 77     | (R,S)                  |   | 2-   | 5-NHCOCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 78     | (R,S)                  |  | 2-  | 5-NHCOPh              | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                   |

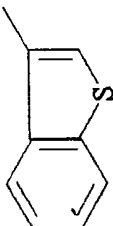
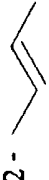
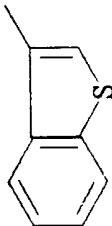
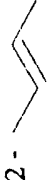
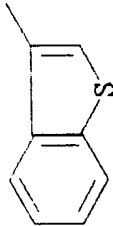
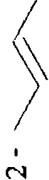
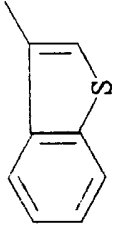
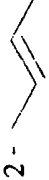
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                     | R <sup>2</sup>                                                                     | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>                                                                      |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 79     | (R,S)                  |    | 5-SO <sub>2</sub> NH- |  | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                     |
| 80     | (R,S)                  |    | 5-SO <sub>2</sub> NH- |  | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 81     | (R,S)                  |    | 4-SCH <sub>2</sub> -  | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                     |
| 82     | (R,S)                  |    | 4-SCH <sub>2</sub> -  | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 83     | (R,S)                  |   | 4-SCH <sub>2</sub> -  | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> Ph | NH - CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                |
| 84     | (R,S)                  |  | 4-SO <sub>2</sub> -   | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> Ph |  |

| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                     | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>                                                                      |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 85     | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 86     | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 87     | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 88     | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 89     | (R,S)                  |   |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph |   |
| 90     | (R,S)                  |  |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph |  |

| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                        | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                  | R <sup>4</sup>                                                                      |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 91     | (R,S)                  |    | 2-    | H              | CH <sub>2</sub> Ph                              |    |
| 92     | (R,S)                  |    | 2-    | H              | CH <sub>2</sub> Ph                              |    |
| 93     | (R,S)                  |    | 2-    | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>                                                                     |
| 94     | (R,S)                  |    | 2-    | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> |    |
| 95     | (R,S)                  |   | 2-  | H              | CH <sub>2</sub> Ph                              | NH <sub>2</sub>                                                                     |
| 96     | (R,S)                  |  | 2-  | H              | CH <sub>2</sub> Ph                              |  |

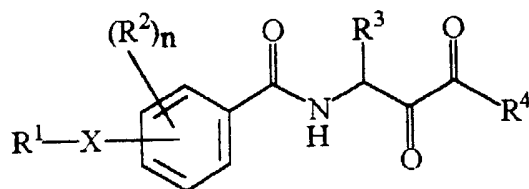
| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                     | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>                                                                      |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 97     | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 98     | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 99     | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 100    | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 101    | (R,S)                  |   |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                     |
| 102    | (R,S)                  |  |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph |  |

| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                        | X                                                                                     | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>                                                                      |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 103    | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 104    | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 105    | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph |    |
| 106    | (R,S)                  |    |    | H              | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                     |
| 107    | (R,S)                  |  |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph |   |
| 108    | (R,S)                  |  |  | H              | CH <sub>2</sub> Ph |  |

| Пример | Стереохимия<br>при C-2 | R <sup>1</sup>                                                                       | X                                                                                       | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>                                                                    |
|--------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 109    | (R,S)                  |   | 2-   | H              | CH <sub>2</sub> Ph | NH <sub>2</sub>                                                                   |
| 110    | (R,S)                  |   | 2-   | H              | CH <sub>2</sub> Ph |  |
| 111    | (R,S)                  |   | 2-   | H              | CH <sub>2</sub> Ph |  |
| 112    | (R,S)                  |  | 2-  | H              | CH <sub>2</sub> Ph |  |

## ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

### 1. Кетобензамиди с формула (I)



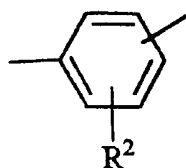
и техни тавтомерни и изомерни форми, както и в даден случай техни физиологично поносими соли, в която

$R^1$  означава фенил, нафтил, хинолил, пиридил, пиримидил, пиразил, пиридазил, хиназолил, хиноксалил, тиенил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, фуранил, индолил, изохинолин, тетраhydroизохинолин или тетраhydroхинолин, при което ароматните и хетероароматните пръстени могат да бъдат заместени още с един, два или три остатъка  $R^5$ ;

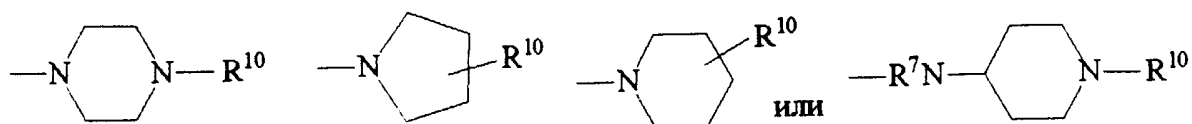
$R^2$  означава хлоро, бромо, флуоро,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  алкилфенил,  $C_2$ - $C_6$  алкенилфенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинилфенил, фенил,  $NHCO$ - $C_1$ - $C_4$  алкил,  $-NHCO$ -фенил,  $-NHCO$ -нафтил,  $H_2N-SO_2$ - $C_1$ - $C_4$  алкил,  $COOH$ ,  $-COO$ - $C_{1-4}$  алкил,  $-CONH$ - $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $NO_2$  или  $NH_2$ ;

$R^3$  означава  $C_1$ - $C_6$  алкил, който може да носи още фенилов, циклопропилов, циклобутилов, циклопентилов, циклохексиров, циклохептилов, индолилов, пиридилов, или нафтилов пръстен, който от своя страна може да бъде заместен с един или два остатъка  $R^5$ ;

$X$  означава връзка,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_n-SO-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_m-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CO-CH=CH-$ ,  $CO-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-NHCO-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_m-NHSO_2-(CH_2)_o-$ ,  $-NH-CO-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CO-NH-$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$  или



$R^4$  означава  $OR^6$ ,  $NR^7R^8$ ,

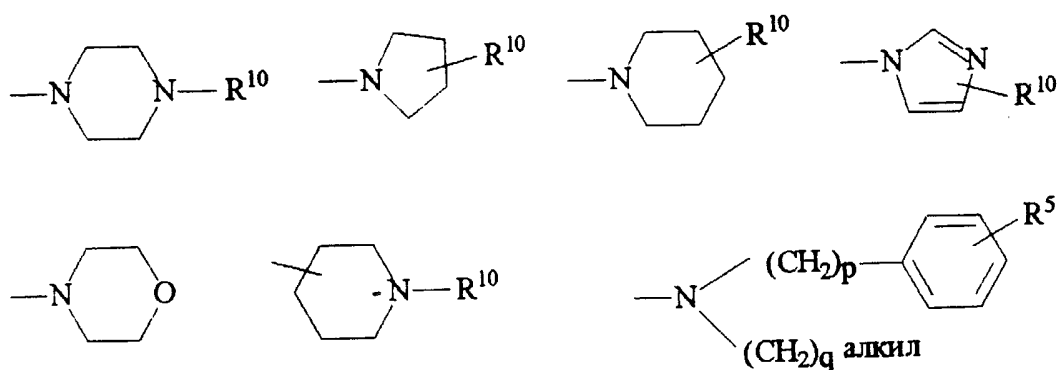


$R^5$  означава водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $-O-C_1-C_4$  алкил,  $OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $Br$ ,  $J$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CN$ ,  $COOH$ ,  $COO-C_1-C_4$  алкил,  $-NHCO-C_1-C_4$  алкил,  $-NHCO$ -фенил,  $-NHSO_2-C_1-C_4$  алкил,  $NHSO_2$ -фенил,  $-SO_2-C_1-C_4$  алкил или  $-SO_2$ -фенил;

$R^6$  означава водород или  $C_1-C_6$  алкил, който може да бъде заместен с фенилов пръстен, който то своя страна може да бъде заместен с един или два остатъка  $R^9$ ;

$R^7$  означава водород или  $C_1-C_6$  алкил;

$R^8$  означава водород или  $C_1-C_6$  алкил, който може да бъде заместен още с фенилов пръстен, който може да носи един или два остатъка  $R^9$ , или един от остатъците



( $p, q = 0, 1, 2, 3$  или  $4$ )

$R^9$  означава водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $-O-C_1-C_4$  алкил,  $OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $Br$ ,  $J$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CN$ ,  $COOH$ ,  $COO-C_1-C_4$  алкил,  $-NHCO-C_1-C_4$  алкил,  $-NHCO$ -фенил,  $NHSO_2-C_1-C_4$  алкил,  $NHSO_2$ -фенил,

-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или -SO<sub>2</sub>-фенил;

R<sup>10</sup> означава водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, който може да бъде заместен с фенилов пръстен, който от своя страна може да бъде заместен с един или два остатъка R<sup>9</sup>;

n означава числото 0, 1 или 2;

m означава числото 0, 1, 2, 3 или 4 и

o означава числото 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Кетобензамид с формула (I) съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че

R<sup>2</sup> означава водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, флуоро или хлоро,

R<sup>3</sup> означава -CH<sub>2</sub>-фенил, -CH<sub>2</sub>-циклохексил, норм-бутанил или норм-пентанил, които могат да бъдат заместени съответно с един остатък R<sup>5</sup>,

R<sup>4</sup> означава -NR<sup>8</sup> и

R<sup>1</sup>, X и n имат значенията, дадени в претенция 1.

3. Кетобензамид с формула (I) съгласно претенция 1 за използване за борба с болести.

4. Използване на кетобензамиди с формула (I) съгласно претенция 1 за получаване на лекарствени средства, които се използват като инхибитори на цистеинпротеаза.

5. Използване на кетобензамиди с формула (I) съгласно претенция 1 за получаване на лекарствени средства за прилагане при заболявания, при които се явява повишена активност на калпаин.

6. Използване на кетобензамиди с формула (I) съгласно претенция 1 за приготвяне на лекарствени средства за лечение на невродегенеративни заболявания и увреждания на невроните.

7. Използване на кетобензамиди с формула (I) съгласно претенция 1 за приготвяне на лекарствени средства за лечение на

такива невродегенеративни заболявания и увреждания на невроните, които са предизвикани от исхемия, травма или масови кръвотечения.

8. Използване на кетобензамиди с формула (I) съгласно претенция 1 за приготвяне на лекарствени средства за лечение на мозъчен удар и/или черепно-мозъчни травми.

9. Използване на кетобензамиди с формула (I) съгласно претенция 1 за приготвяне на лекарствени средства за лечение на болестта на Алцхаймер и на болестта на Huntington.

10. Използване на кетобензамиди с формула (I) съгласно претенция 1 за приготвяне на лекарствени средства за лечение на епилепсия.

11. Използване на кетобензамиди с формула (I) съгласно претенция 1 за приготвяне на лекарствени средства за лечение на увреждания на сърцето след сърдечни исхемии, на увреждания на бъбреците след бъбречни исхемии, на увреждания на скелетните мускули, на мускулни дистрофии, на увреждания, които възникват чрез пролиферация на гладки мускули, на коронарни вазоспазми, на церебрални вазоспазми, на катаракти на очите и на рестеноза на кръвните пътища след ангиопластика.

12. Използване на кетобензамид с формула (I) съгласно претенция 1 за приготвяне на лекарствено средство за лечение на тумори и техните метастази.

13. Използване на кетобензамид с формула (I) съгласно претенция 1 за приготвяне на лекарствено средство за лечение на болести, при които настъпва повишено ниво на интерлевкин-1.

14. Лекарствена форма, характеризираща се с това, че съдържа най-малко един кетобензамид с формула (I) съгласно претенция 1.

---

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Антонова

Редактор: В. Алтаванова

Пор. № 40963

Тираж: 40 MB