

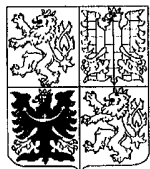
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3867

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.04.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19817459**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.01.2001**
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02611**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/54304**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/82

C 07 D 239/42

C 07 D 277/56

C 07 D 233/90

A 61 K 31/44

A 61 K 31/505

A 61 P 25/28

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Lubisch Wilfried, Heidelberg, DE;

Möller Achim, Grünstadt, DE;

Treiber Hans-Jörg, Brühl, DE;

Knopp Monika, Ludwigshafen, DE;

(74) Zástupce:

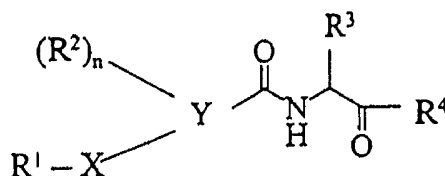
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Amidy a jejich použití

(57) Anotace:

Řešení se týká amidů obecného vzorce I a jejich teutomerní a izomerní formy, enantiomerní a diastereomerní formy a rovněž fyziologicky snesitelných solí, v nichž mají jednotlivé symboly specifický význam. Dále se týká použití těchto amidů k léčení nemocí jako inhibitorů cysteinových proteáz.



23.10.00

2000 - 3867

Amidy a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká amidů nového typu, které představují inhibitory enzymů, zejména cysteinových proteas, jako calpain (= calcium dependant cysteine proteases) a jejich izoenzymů a cathepsinů, například B a L. Vynález se rovněž týká jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Calpains představují intracelulární, proteolytické enzymy ze skupiny tak zvaných cysteinových proteas a nacházejí se v mnoha buňkách. Calpains se aktivují zvýšenou koncentrací vápníku, přičemž se rozlišuje mezi calpainem I nebo μ -calpainem, který se aktivuje μ -molárními koncentracemi iontů vápníku, a calpainem II nebo m-calpainem, který se aktivuje m-molárními koncentracemi iontů vápníku (P.Johnson, Int.J.Biochem. 1990, 22(8), 811 až 22). Dnes existují ještě další calpainové isoenzymy (K. Suzuki a kolektiv, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376 (9), 523-9).

Předpokládá se, že calpains hrají důležitou roli v různých fyziologických procesech. K tomu patří štěpení regulačních proteinů jako proteinu kinase C, cytoskeletové proteiny jako MAP 2 a spektrin, svalové proteiny, proteinové destrukce v revmatické arthritidě, proteiny při aktivaci destiček, neuropeptidický metabolismus, proteiny v mitose a další, které jsou uvedeny v materiálu M.J.Barretta a kolektivu, Life Sci. 1991, 48, 1659 až 69 a K.K.Wang a kolektiv, Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412 až 9.

Zvýšená hladina calpainu byla změřena u různých patofyziologických procesů, například při ischemii srdce (například srdeční infarkt), ledvin nebo centrálního nervového systému (například mozková mrtvice), zánětech, svalových

dystrophiích, očních katarrech, poškozeních centrálního nervového systému (například trauma), Alzheimerové nemoci a tak dále (viz K.K. Wang, a kolektiv, Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412 až 9). Předpokládá se souvislost těchto onemocnění se zvýšenými a trvalými hladinami intracelulárního vápníku. Tím se přeraktivují procesy závislé na vápníku a nepodléhají fyziologické regulaci. Tím se mohou přeraktivací calpainů uvolnit také patofyziologické procesy.

Proto byl učiněn závěr, že pro léčení těchto nemocí mohou být potřebné inhibitory calpainových enzymů. Různé výzkumy to potvrzují. Tak neuroprotektivní účinek inhibitorů calpainu v akutních neurodegenerativních poškozeních, jaký nastává po mozkové mrtvici, ukázali Seung-Chyul Hong a kolektiv, Stroke 1994, 25 (3), 663 až 9 a R.T. Bartus a kolektiv, Neurological Res. 1995, 17, 249 až 58. Rovněž inhibitory calpainu, zlepšené podle experimentálních mozkových traumat, přinesly zotavení deficitu paměti a neuromotorických poškození (K.E. Saatman a kolektiv, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 3428 až 3433). C.L. Edelstein a kolektiv, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 7662 až 6 nalezl protektivní účinek inhibitorů calpainu na ledviny poškozené hypoxií. Yoshida, Ken Ischi a kolektiv, Jap. Circ. J. 1995, 59 (1), 40 až 8 vykazovali příznivé účinky inhibitorů calpainu po kardiálních poškozeních, která vznikla ischemií nebo reperfusí. Poněvadž inhibitory calpainu brzdí uvolňování β -AP4-proteinu, bylo navrženo potenciální použití jako terapeutikum Alzheimerovy nemoci (J. Higaki a kolektiv, Neuron, 1995, 14, 651 až 59). Uvolnění interleukinu-1 α se rovněž inhibuje inhibitory calpainu (N. Watanabe a kolektiv, Cytokine 1994, 6(6), 597 až 601). Dále bylo zjištěno, že inhibitory vykazují cytotoxické účinky na buňkách tumoru (E. Shiba a kolektiv, 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp., 1994, 25. až 28. září, Int.J. Oncol. 5 (Suppl.), 1994, 381).

Další možná použití inhibitorů calpainu jsou uvedena v K.K.Wangovi, Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412 až 8.

Inhibitory calpainu byly již v literatuře popsány. Převážně jsou tyto inhibitory buď ireverzibilní nebo peptidické. Ireverzibilní inhibitory jsou zpravidla alkylované substance a mají nevýhodu, že v organismu reagují neselektivně nebo jsou nestabilní. Tyto inhibitory často vykazují neočekávané vedlejší účinky, jako toxicitu a jsou potom omezeny ve svém použití nebo jsou nepoužitelné. K ireverzibilním inhibitorům mohou být počítány například epoxidy E 64 (E.B. Mc Gowan a kolektiv, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 158, 432 až 5), α -halogenketony (H. Angliker a kolektiv, J. Med. Chem 1992, 35, 216 až 20) nebo disulfidy (R. Matsueda a kolektiv, Chem. Lett. 1990, 191 až 194).

Mnoho známých reversibilních inhibitorů proteasy cysteinu jako calpainu představují peptidické aldehydy, zejména dipeptidické a tripeptidické aldehydy, jako například Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, Trends in Biol. Sci. 1991, 16, 150 až 3) a sloučeniny z EP 520336. Za fyziologických podmínek mají peptidické aldehydy nevýhodu, že jsou na základě velké reaktivity často nestabilní, rychle se mohou metabolisovat a mají sklony k nespecifickým reakcím, které mohou být příčinou toxických účinků (J.A. Fehrentz a B. Castro, Synthesis 1983, 676 až 78).

V JP 081833771 (CA 1996, 605307) a v EP 520336 byly jako inhibitory calpainu popsány aldehydy, které jsou odvozeny od 4-piperidinoylamidů a 1-karbonyl-piperidino-4-yl-amidů. Ve WO 97/21690 jsou uvedeny aldehydy odvozené od N-sulfonyl-prolinamidů. Ve WO 96/06211 je popsán derivát aldehydu analogický se obecným strukturnám vzorcem I, přičemž proměnná Y značí derivát xanthinu, který však nenese žádné další radikály R^1-X . Zde nárokováné aldehydy, které jsou odvozeny od heteroaromatických substituovaných amidů obecného vzorce I však dosud nebyly popsány.

Inhibitory cysteinových proteas, zejména calpainů, jsou rovněž peptidické deriváty ketonu. Tak jsou například jako

inhibitory známé u derivátů serinových proteas a ketonu, přičemž karbonylové skupiny se aktivují skupinou přitahující elektrony, jako CF_3 . U cysteinových proteas jsou deriváty ketonů aktivovaných CF_3 nebo podobnými skupinami více nebo méně účinné. (M.R. Angelastro a kolektiv, J.Med.Chem, 1990, 33, 11-13). Překvapivě mohly být u calpainu nalezeny jako účinné inhibitory dosud jen deriváty ketonu, u nichž jednak α -stabilní zbytkové skupiny způsobují ireversibilní inhibici a jednak derivát kyseliny karboxylové aktivuje karbonylové skupiny (viz M.R. Angelastro a kolektiv, J.Med.Chem, 1990, 33, 11-1, WO 92/11850, WO 92/12140, WO 94/00095 a WO 95/00535). Avšak z těchto ketoamidů a ketoesterů byly dosud jako účinné popsány pouze peptidické deriváty (Zhaozhao Li a kolektiv, J. Med. Chem. 1993, 36, 3472 až 80, S.L. Harbenson a kolektiv, J. Med. Chem. 1994, 37, 2918 až 29 a viz shora M.R. Angelastro a kolektiv).

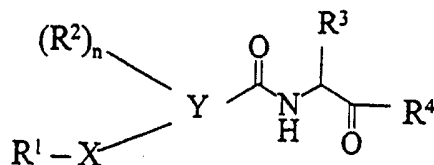
Ketobenzamidy jsou z literatury již známé. Ve WO 91/09801, WO 94/00095 a WO 92/11850 byl popsán ketoester $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$. Analogický fenylový derivát $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COCOOCH}_3$ však byl v materiálu M.R. Angelastro a kolektiv. J. Med. Chem. 1990, 33, 11 až 13 shledán jen jako úzký calpainový inhibitor. Tento derivát je popsán také v materiálu J.P. Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36. Význam substituovaných benzamidů, respektive heterocyklických amidů však dosud nikdy nebyl prověřován..

Podstata vynálezu

V předloženém vynálezu jsou popsány substituované nepeptidické aldehydy, estery kyseliny oxokarboxylové a deriváty ketoamidu. Tyto sloučeniny jsou nové a vykazují překvapivě možnost obdržet zabudováním rigidních strukturních fragmentů nepeptidické inhibitory cysteinových proteas, jako například calpainu.

Předmětem předloženého vynálezu jsou heterocyklicky

substituované amidy obecného vzorce I



a jejich tautomerní a izomerní formy, možné enantiomerní a diastereomerní formy a rovněž možné fyziologicky snesitelných solí, v nichž mají proměnné následující význam:

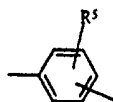
R^1 může značit fenyl, naftyl, chinolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyridazyl, imidazolyl, thiazol, chinazyl, isochinolyl, chinazyl, chinoxalyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, furanyl a indolyl, přičemž kruhy mohou být ještě substituovány až 3 radikály R^5 ,

R^2 značí chlor, brom, fluor, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkenyl, C_1 - C_6 -alkinyl, C_1 - C_6 -alkyl-fenyl, C_1 - C_6 -alkenyl-fenyl, C_1 - C_6 -alkinyl-fenyl, fenyl, $NHCO$ - C_1 - C_4 -alkyl, $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -alkyl, $-NHCO$ -fenyl, $-NHCO$ -naftyl, NO_2 , $-O$ - C_1 - C_4 -alkyl a NH_2 , přičemž aromatické kruhy mohou ještě nést jeden nebo dva radikály R^5 a dva radikály R^2 mohou společně také představovat řetězec $-CH=CH-CH=CH-$ a tím tvořit anelovaný benzenový kruh, který může být substituován substituentem R^5 ,

R^3 značí rozvětvený a nerozvětvený $-C_1$ - C_8 -alkyl, který může nést radikál $S-CH_3$, nebo fenylový, cyklohexylový, cykloheptylový, cyklopentylový, indolylový, pyridylový nebo naftylový kruh, který je substituován maximálně dvěma radikály R^5 , přičemž radikál R^5 značí vodík, rozvětvený nebo nerozvětvený C_1 - C_4 -alkyl, $-O$ - C_1 - C_4 -alkyl, OH , Cl , F , Br , J , CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN , $COOH$, COO - C_1 - C_4 -alkyl, $-NHCO$ - C_1 - C_4 -alkyl, $NHCO$ -fenyl, $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 -alkyl, $-NHSO_2$ -fenyl, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -alkyl, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{13}$ a $-SO_2$ -fenyl,

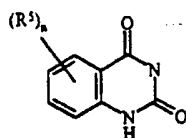
X značí vazbu $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$,

$-(CH_2)_o-SO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO_2-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$,
 $-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_o-CO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-NHCO-(CH_2)_o-$,
 $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-NHSO_2-(CH_2)_o-$, $-NH-CO-CH=CH-$,
 $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o$, $-CH=CH-CONH-$ a

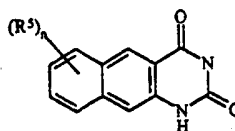


a v případě dvojné vazby $CH=CH$ může mít jak E-formu tak také Z-formu a

R^1-X společně také značí

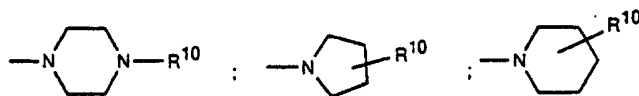


a



Y nenasycený heterocyklický kruh jako pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol a thiazol a

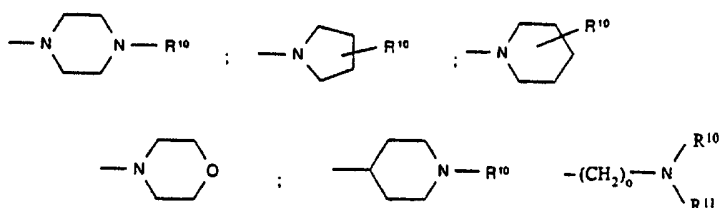
R^4 značí vodík, $COOR^6$ a $CO-Z$, kde Z značí NR^7R^8 a



R^6 značí vodík, rozvětvený a nerozvětvený C_1-C_6 -alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma radikály R^9 ,

R^7 značí vodík, rozvětvený a nerozvětvený C_1-C_6 -alkyl,

R^8 značí vodík, rozvětvený a nerozvětvený C_1-C_6 -alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může nést radikál R^9 , a



R^9 může značit vodík, rozvětvený nebo nerozvětvený C_1 - C_4 -alkyl, - O - C_1 - C_4 -alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, $COOH$, COO - C_1 - C_4 -alkyl, - $NHCO$ - C_1 - C_4 -alkyl, - $NHCO$ -fenyl, - $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -alkyl, - $NHSO_2$ -fenyl, - SO_2 - C_1 - C_4 -alkyl a SO_2 -fenyl,

R^{10} značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C_1 - C_8 -alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma radikály R^9 ,

R^{11} značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C_1 - C_8 -alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který může být ještě substituován jedním nebo dvěma radikály R^9 ,

n značí číslo 0, 1 nebo 2 a

m , o nezávisle na sobě číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4.

Sloučeniny vzorce I se mohou použít jako racemáty, jako čistě enantiomerní sloučeniny nebo jako diastereomery. Jestliže se požadují čistě enantiomerní sloučeniny, mohou se například obdržet tím, že se provádí se sloučeninami vzorce I nebo jejich meziprodukty vhodnými opticky aktivními zásadami nebo kyselinami klasické racemátové štěpení. Jinak se mohou enantiomerní sloučeniny vyrobit rovněž použitím komerčních sloučenin, například opticky aktivních aminokyselin jako fenylalanin, tryptofan a tyrosin.

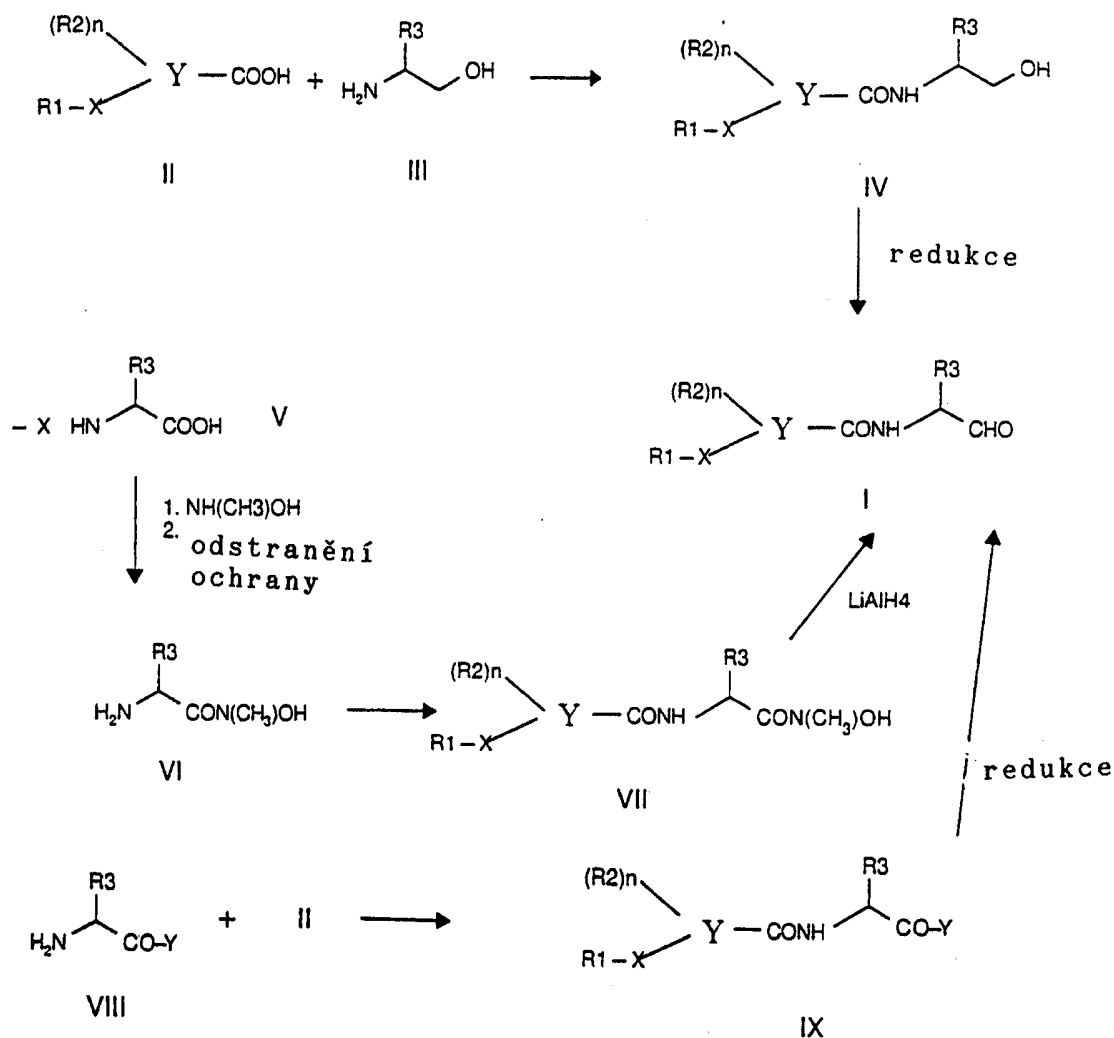
Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny mesomerní a tautomerní ke sloučeninám vzorce I, například takové u nichž je jako tautomer aldehydová nebo karbonylová skupina vzorce I.

Dalším předmětem vynálezu jsou fyziologicky snesitelné

solí sloučenin vzorce I, které lze získat reakcí sloučenin vzorce I s vhodnou kyselinou nebo zásadou. Vhodné kyseliny a zásady jsou například uvedeny v materiálu Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, svazek 10, str. 224 až 285. Mezi ně se například počítají kyselina chlorovodíková, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina jantarová, kyselina malonová a kyselina sírová a podobně, případně hydroxid sodný, hydroxid lithný, hydroxid draselný, α, α , α -tris(hydroxymethyl)methylamin, triethylamin a podobně.

Výroba amidů vzorce I podle vynálezu, které nesou aldehydové skupiny, může nastat různými cestami, které jsou naznačeny v následujícím schématu syntézy.

Schéma syntézy



Heterocyklické kyseliny karboxylové vzorce II se váží vhodnými aminoalkoholy vzorce III na příslušné amidy vzorce IV. Přitom se používají obvyklé metody peptidické vazby, které jsou například uvedeny v C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, str. 972 a následující, nebo v Houben-Weylovi, Methoden der organischen Chemie, 4. vydání, E5, kapitola V. Přednostně se pracuje s aktivovanými deriváty kyselin vzorce II, přičemž skupiny kyseliny COOH se převádí na skupiny COL. L představuje skupiny jako například Cl, imidazol a N-hydroxybenzotriazol. Tyto aktivované kyseliny následně reagují s aminy na amidy vzorce IV. Reakce probíhá v bezvodých, inertních rozpouštědlech jako methylenchlorid, tetrahydrofuran a dimethylformamid při teplotách -20 až +25 °C.

Tyto alkoholové deriváty vzorce IV se mohou oxidovat na aldehydové deriváty vzorce I. K tomu se mohou používat různé obvyklé oxidační reakce (viz. C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publischer, 1989, strana 604 a následující, jako Swernovy oxidace, nebo oxidace analogické Swernovým oxidacím (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) chlornan sodný/TEMPO (S.L.Harbenson a kolektiv, viz shora) nebo Dess-Martinova reagent (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155). Přednostně se zde pracuje v inertních aprotických rozpouštědlech jako dimethylformamid, tetrahydrofuran nebo methylenchlorid s oxidačními prostředky jako DMSO/py x SO₃ nebo DMSO/oxalylchlorid při teplotách -50 až +25 °C podle stanoveného postupu, viz shora uvedená literatura.

Alternativně může reagovat kyselina karboxylová vzorce II s deriváty kyseliny aminohydroxamové vzorce VI na benzamidy vzorce VII. Přitom se použije stejné vedení reakce jako u vzorce IV. Hydroxamové deriváty vzorce VI lze obdržet z aminokyselin vzorce V reakcí s hydroxylaminem. Přitom se také zde používají již popsané způsoby výroby amidu. Odštěpení ochranné skupiny X, například Boc, nastává obvyklou cestou, například kyselinou trifluoroctovou. Takto získané kyseliny amid-hydroxamové vzorce VII se mohou přivést reakcí na aldehydy

vzorci I podle vynálezu. Přitom se používá například hydrid hlinito-lithný jako redukční činidlo při teplotách -60 až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ v inertních rozpouštědlech jako tetrahydrofuran nebo ether.

Analogicky k posledně uvedenému způsobu se mohou vyrobit také karboxylové kyseliny nebo deriváty kyselin, jako ester vzorce IX ($\text{P}=\text{COOR}'$, COSR'), které se také mohou redukcí převést na aldehydy vzorce I podle vynálezu. Tyto způsoby jsou uvedeny v materiálu R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, str. 619 až 26.

Výroba heterocyklických substituovaných amidů vzorce I podle vynálezu, které nesou karbonylamidovou nebo karbonylesterovou skupinu, se může provést různými cestami, které jsou uvedeny ve schématech 2 a 3 syntéz.

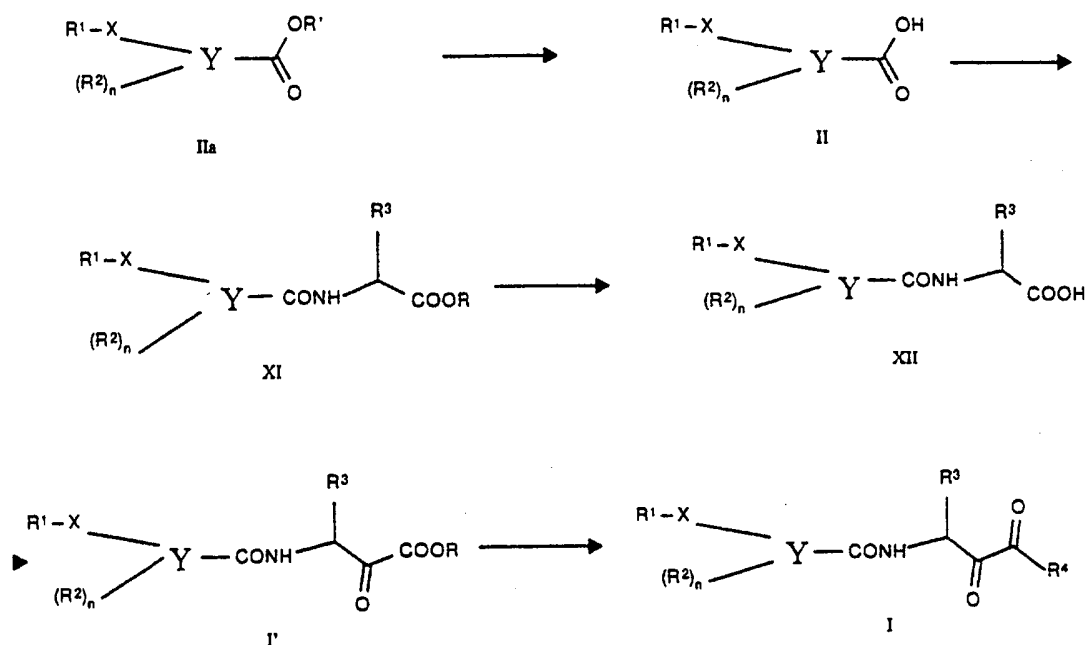
Esthery vzorce IIa kyseliny karboxylové se případně mohou převést na kyseliny vzorce II kyselinami nebo zásadami, jako hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, ve vodnatém médiu nebo ve směsi z vody a organických rozpouštědel jako alkoholy nebo tetrahydrofuran při teplotě okolí nebo při zvýšených teplotách, jako 25 až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tyto kyseliny vzorce II se váží derivátem α -aminokyseliny, přičemž se používají obvyklé podmínky, které jsou například uvedeny v Houben-Weylovi, Methoden der organischen Chemie, 4. vydání, E5, kapitola V a v materiálu C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, kapitola 9.

Například se karboxylové kyseliny vzorce II převedou na aktivované deriváty kyseliny vzorce IIb $=\text{Y}-\text{COL}$, přičemž L představuje skupiny jako například Cl, imidazol a N-hydroxybenzotriazol, a následně se přidavkem derivátu aminokyseliny $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{COOR}$ převedou na derivát vzorce XI. Tato reakce probíhá v bezvodých, inertních rozpouštědlech jako methylenchlorid, tetrahydrofuran a dimethylformamid při

teplotách -20 až +25 °C.

Schéma 1

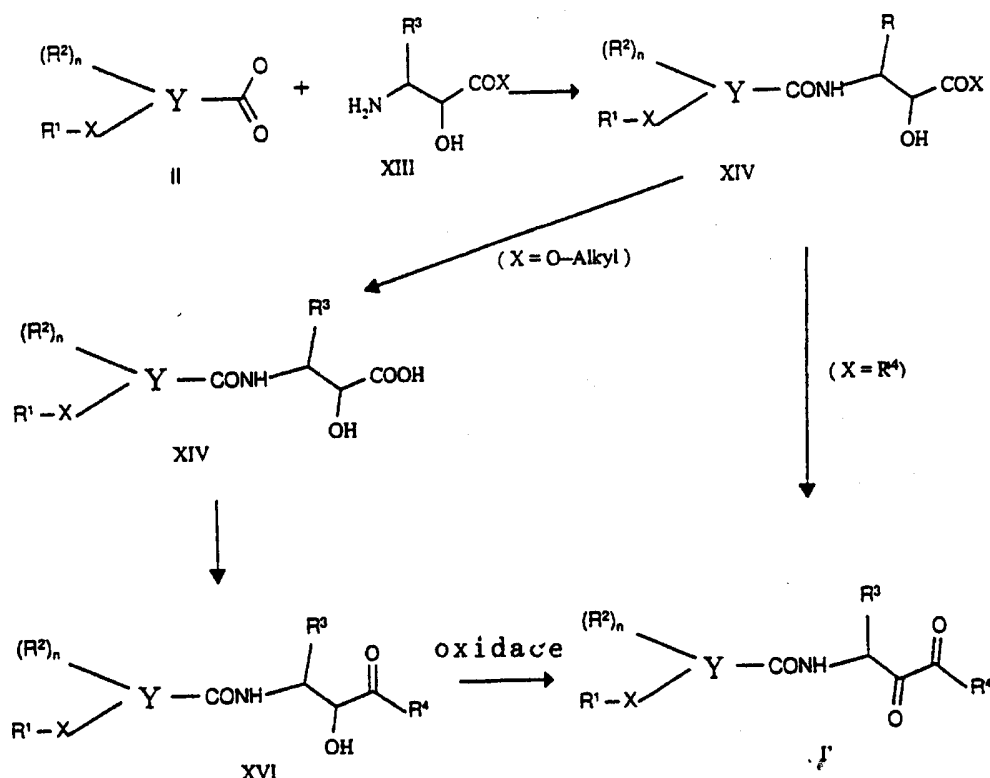


Deriváty XI, které zpravidla představují ester, se analogicky se shora popsanou hydrolýzou převedou na oxokarboxylové kyseliny vzorce XII. V reakci analogické s Dakin-Westovou reakcí se vyrobí karbonylester vzorce I', přičemž se pracuje podle postupu od Zhaozhao Li a kolektiv, J. Med. Chem. 1993, 36, 3472 až 80. Přitom se karboxylové kyseliny, jako je oxokarboxylová kyselina vzorce XII, zreagují při zvýšené teplotě (50 až 100 °C) v rozpouštědlech, jako například tetrahydrofuran, monoesterchloridem kyseliny oxalové a takto získaný produkt se zreaguje zásadou jako ethanolát sodný v ethanolu při teplotách od 25 do 80 °C na karbonylester vzorce I'. Karbonylestery vzorce I' se mohou, jak je popsáno shora, hydrolyzovat například na oxokarboxylové kyseliny podle vynálezu.

Reakce na karbonylbenzamidů vzorce I' nastává rovněž analogicky s postupem od ZhaoZhao Li a kolektivu (viz nahoře). Karbonylová skupina ve vzorci I' se podpoří přidávkem 1,2-ethandithiolu za katalýzy Lewisovou kyselinou, jako je například bortrifluoridetherát, v inertních rozpouštědlech, jako methylenchlorid, při pokojové teplotě, přičemž se vysráží

dithian. Tyto deriváty se zreagují aminy R^3-H v polárních rozpouštědlech, jako alkoholy, při teplotách 0 až 80 °C, přičemž se vysráží karbonylamidy vzorce I ($R^4 = Z$ nebo NR^7R^8).

Schéma 2



Alternativní způsob je zobrazen ve schématu 2. Oxokarboxylové kyseliny vzorce II se zreagují deriváty kyseliny aminohydroxykarboxylové vzorce XIII (výroba derivátů vzorce XIII viz S.L. Harbenson a kolektiv, J. Med. Chem. 1994, 37, 2918 až 29 nebo J.P. Burkhardt a kolektiv, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-3436) způsoby obvyklými pro peptidickou vazbu (viz shora Houben-Weyl), přičemž se vysráží amidy vzorce XIV. Tyto deriváty alkoholu vzorce XIV se mohou oxidovat na deriváty oxokarboxylové kyseliny vzorce I podle vynálezu. K tomu se mohou použít různé obvyklé oxidační reakce (viz C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, strany 604 a následující), jako například Swernovy oxidace, nebo oxidace analogické Swernovým oxidacím, přednostně dimethylsulfoxidu s komplexem piridinu a oxidu siřičitého v rozpouštědlech jako methylenchlorid nebo tetrahydrofuran,

23.10.00

případně za přidavku dimethylsulfoxidu, při pokojové teplotě, nebo při teplotách -50° až 25° (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), nebo chlornanu sodného s TEMPEM (S.L.Harbenson a kolektiv, viz shora).

Když vzorec XIV představují α -hydroxyestery ($X = O\text{-alkyl}$), mohou se hydrolyzovat na karboxylové kyseliny vzorce XV, přičemž se postupuje analogicky se shora uvedenými postupy, přednostně se ale používá hydroxid lithný ve směsi vody a tetrahydrofuranu při teplotě okolí. Výroba jiných esterů nebo amidů vzorce XVI se provádí reakcí s alkoholy nebo aminy za jíž popsaných vazebních podmínek. Derivát alkoholu vzorce XVI se může znovu oxidovat na deriváty kyseliny oxokarboxylové vzorce I.

Výroba esteru kyseliny karboxylové vzorce II již byla částečně popsána nebo se provádí obvyklými chemickými postupy.

Sloučeniny, u nichž X představuje vazbu, se vyrobí pomocí obvyklé aromatické vazby, například Suzukiho vazbou s deriváty kyseliny borité a halogenidy za katalýzy palladiem nebo vazbou aromatických halogenidů za katalýzy mědí. Radikály přemostěné alkylem ($X = -(\text{CH}_2)_n-$) se mohou vyrobit redukcí analogických ketonů nebo alkylací organického lithia, například ortho-fenyloxazolidinů, nebo jiných organických kovových sloučenin (viz I.M. Dordor a kolektiv, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1984, 1247 až 52).

Deriváty přemostěné etherem se vyrobí alkylací příslušných alkoholů nebo fenolů s halogenidy.

Sloučeniny přemostěné alkenem a alkinem se vyrobí například Heckovou reakcí z aromatických halogenidů a příslušných alkenů a alkinů (viz I. Sakamoto a kolektiv, Chem. Pharm. Bull., 1986, 34, 2754 až 59).

Chalkony vznikají kondenzací acetofenonů s aldehydy

a mohou se případně převést hydrogenací na analogické alkylové deriváty.

Amidy a sulfonamidy se vyrobí analogicky se shora popsanými postupy z aminů a derivátů kyselin.

V předloženém vynálezu používané heterocyklicky substituované amidy vzorce I představují inhibitory cysteinových proteas, zejména cysteinových proteas jako calpainy vzorce I a II a cathepsiny B, případně L.

Inhibiční účinek heterocyklicky substituovaných amidů vzorce I byl zjištěn v literatuře obvyklým enzymatickým testem, přičemž jako míra účinnosti byla zjišťována koncentrace inhibitoru, při níž se inhibovalo 50 % aktivity enzymu (=IC₅₀). Amidy vzorce I byly takto měřeny z hlediska svého inhibičního účinku u calpainu I, calpainu II a cathepsinu B.

Test cathepsinem B

Inhibice cathepsinu B byla stanovena analogicky podle metody S. Hasnaina a kolektiv, J. Biol. Chem. 1993, 268, 235-40.

K 88 μ l cathepsinu B (cathepsin B z lidských jater (calbiochem), zředěný na 5 units v 500 μ M pufru) byly přidány 2 μ l roztoku inhibitoru, vyrobeného z inhibitoru a DMSO (konečná koncentrace: 100 μ M až 0,01 μ M). Tato vsázka byla inkubována 60 min při teplotě místnosti (25 °C) a následně byla přidavkem 10 μ l 10 mM Z-Arg-Arg-pNA (v pufru s 10 % DMSO) nastartována reakce. Reakce probíhá 30 minut při 405 nM v mikrotitračním snímači. Z maximálních nárůstů se následně stanoví hodnoty IC₅₀.

Test calpainem I a II

Testování inhibičních vlastností inhibitorů calpainu

23.10.00

se provádí v pufru s 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1 M NaCl, 1mM dithiotreitholu a 0,11 mM CaCl₂, přičemž se používá fluorogenní substrát calpainu Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM rozpuštěno v DMSO, Bachem/Švýcarsko). Humanní μ -calpain se izoluje z erythrozytenu a po více chromatografických krocích se obdrží enzym s čistotou méně než 95 %, zjištěnou podle SDS-PAGE, Western Blot Analyse a N-terminálním sekvencováním. Fluorescence produktu štěpení 7-amino-4-methylkumarinu (AMC) se sleduje ve fluorimetru Spex-Fluorolog při $\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$ a $\lambda_{\text{em}} = 460 \text{ nm}$. Když se provádí pokusy při teplotách 12 °C, je v rozmezí měření po dobu 60 minut štěpení substrátu lineární a autokatalycká aktivita calpainu malá. Inhibitory a substrát calpainu se obdrží v pokusné vsázce jako DMSO roztoky, přičemž DMSO nesmí v konečné koncentraci překročit 2 %.

V pokusné vsázce se do 1 ml kyvety, která obsahuje pufr, vloží 10 μl substrátu (nakonec 250 μM) a následně 10 μl μ -calpainu (nakonec 2 $\mu\text{g/ml}$, to znamená 18 nM). Calpainem zprostředkované štěpení substrátu se měří 15 až 20 min. Následně se přidá 10 μl inhibitoru (50 nebo 100 μM roztoku DMSO) a po dalších 40 min. se měří inhibice štěpení.

Hodnota K_i se stanoví podle klasické rovnice pro reversní inhibici:

$K_i = I(v_0/v_i) - 1$, přičemž I značí koncentraci inhibitoru, v_0 značí počáteční rychlost před přidavkem inhibitoru a v_i značí reakční rychlost v rovnováze.

Rychlost se vypočítá z $v = \text{uvolnění AMC} / \text{doba}$.

Calpain je intracelulární cysteinová proteasa. Inhibitory calpainu musí projít, aby zabránily odbourání intracelulárních proteinů calpainem, membránou buňky. Některé známé inhibitory calpainu, jako například E 64 a leupeptin, překonávají buněčné membrány jen těžko a vykazují proto, ačkoliv představují dobré inhibitory calpainu, jen

špatný účinek na buňkách. Cílem proto je nalézt sloučeniny s lepší průchodností membránou. Jako průkaz průchodnosti inhibitorů calpainu membránou se používají humanní destičky.

Odbourání tyrosinkinasy pp60src v destičkách, zprostředkované calpainem

Po aktivaci destiček se štěpí tyrosinkinasa pp60src calpainem. Toto bylo podrobně prověřeno Odou a kolektivem v J. Biolog. Chem., 1993, svazek 268, 12603 až 12608. Přitom se ukázalo, že štěpení pp60src se může zabránit calpeptinem, inhibitorem calpainu. Buněčná efektivita substancí byla testována na základě této publikace. Čerstvá lidská krev smíchaná s citrátem byla 15 minut odstřeďována při 200g. Čisté plasma bylo zředěno v poměru 1:1 pufrem (pufr: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 0,24 mM $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 12 mM $NaHCO_3$, 5,6 mM glukosy, 1mM EDTA, pH 7,4). Po odstředění a praní pufrem se nastaví koncentrace destiček na 10^7 buněk/ml. Izolace humanních destiček nastala při RT.

V testovací vsázce byly izolované destičky (2×10^6) inkubovány s různou koncentrací inhibitorů (rozpuštěných v DMSO) 5 min při teplotě 37 °C. Následně nastala aktivace destiček 1 μ M ionoforu A23187 a 5 mM $CaCl_2$. Po 5 minutách inkubace byly destičky krátce při 13000 rpm odstředěny a pelety vloženy do SDS zkušebního pufru (SDS zkušební pufr: 20 mM tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 μ g/ml leupeptinu, 10 μ m/ml pepstatinu, 10 % glycerinu a 1 % SDS). Proteiny byly odděleny ve 12 %ním gelu a identifikovány pp60src a jeho štěpnými produkty 52-kDa a 47-kDa. Použitá polyklonální králíčí antitělíska Anti-Cys-src (pp60^{c-src}) se získala od firmy Biomol Feinchemikalien, Hamburg. Toto primární antitělísko se prokazovalo HRP vázaným druhým antitělískem z kozy (Boehringer Mannheim, SRN). Toto se provedlo známými metodami.

Kvantifikace štěpení pp60src se provedla densimetricky, přičemž jako kontroly se použily neaktivované

23.10.00

destičky (kontrola 1: žádné štěpení) a destičky ošetřené ionoforem a vápníkem (kontrola 2: odpovídá 100 % štěpení). Hodnota ED₅₀ odpovídá koncentraci inhibitoru, při které se intenzita barevné reakce redukuje o 50 %.

Smrt buněk na corticalním neuronu indukovaná glutamatem

Test byl proveden jako u Choi D. W., Maulucci-Gedde M.A. a Kriegstein A. R. (1987) "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture", J. Neurosci. 7, 357-368.

Z 15 dní starého myšího embrya byly preparovány poloviny cortexu a enzymaticky (trypsin) získány jednotlivé buňky. Tyto buňky (glia a cortikální neurony) byly odsáty na 24 desek. Po třech dnech (desky převrstvené lamininem) nebo sedmi dnech (desky převrstvené ornithinem) bylo pomocí FDU (5-fluor-2-desoxyuridin) provedeno ošetření mitosou. 15 dní po preparaci buněk byla přidávkou glutamatu (15 min) vyvolána smrt buněk. Po oddělení glutamatu se přidaly calpainové inhibitory. 24 hodin později bylo zjištěno stanovením laktátové dehydrogenace (LDH) v přebytku buněčné kultury poškození buněk.

Zjistilo se, že calpain hraje roli také v apoptotické smrti buněk (M.K.T. Squier a kolektiv, J. Cell. Physiol. 1994, 159, 229-237, T. Patel a kolektiv, Faseb Journal 1996, 590, 587-597). Proto byla v dalším modelu vyvolána smrt buněk vápníkem za přítomnosti vápníkové ionofory. Aby se zabránilo vyvolané smrti buněk, musí inhibitory calpainu pokračovat do buněk a zde inhibovat calpain.

Vápníkem zprostředkovaná smrt buňky v buňkách NT2

V humánních buňkách NT2 (Vorläufer-Zellen, Strategene GmbH) se vápníkem za přítomnosti ionoforu A23187 vyvolá smrt buněk. 10⁵ buněk bylo umístěno 20 hodin před pokusem na mikrotitrační desky. Po této časové prodlevě byly buňky s různými koncentracemi inhibitorů inkubovány za přítomnosti 2,

5 μ M ionoforu a 5 mM vápníku. K reakční vsázce bylo po 5 h přidáno 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim). Optická hustota se stanovila přibližně 17 h později podle údajů výrobce v Easy Reader EAR 400 firmy SLT. Optická hustota, při které odumřela polovina buněk, se vypočítá z obou kontrol buňkami bez inhibitorů, které byly inkubovány za přítomnosti a bez přítomnosti ionoforu.

U řady neurologických nemocí nebo psychických poškození vznikají zvýšené aktivity glutamatu, které vedou ke stavu buzení nebo toxickým efektům v centrálním nervovém systému (ZNS). Glutamat zprostředkovává svoje účinky prostřednictvím různých receptorů. Dva z těchto receptorů se klasifikují podle specifických antagonistů NMDA-receptoru a AMPA-receptoru. Efekty zprostředkované antagonisty proti glutamatu se mohou použít k léčení těchto nemocí, zejména k terapeutickému použití jako prostředky proti neurodegenerativním nemocem, jako Huntigtonova nemoc a Parkinsonova nemoc, neurotoxickým poškozením po hypoxii, anoxii nebo ischemii, proti stavům jaké nastávají po mrtvici a traumatu, nebo také jako antiepileptika (viz Arzheim. Forschung 1990, 40, 511 až 514, TIPS, 1990, 11, 334 až 338 a Drugs of the Future 1989, 14, 1059 až 1071).

Ochrana proti cerebrálnímu přeregulování excitovanými aminokyselinami (NMDA-, respektive AMPA-antagonismus na myši)

Intracerebrální aplikací excitovaných aminokyselin (EAA - excitatory amino acids) se indukuje tak značné buzení, že v krátkém čase vede ke křečím a ke smrti zvířete. Systémovými, například intraperitonálními, dávkami centrálně působících účinných látek (EAA antagonistů) lze tyto symptomy inhibovat. Poněvadž excesivní aktivace EAA receptorů centrálního nervového systému hraje v patogenezi různých neurologických onemocnění významnou roli, může se z prokázaného EAA antagonismu usuzovat na možnou terapeutickou použitelnost substancí proti takovýmto ZNS onemocněním. Jako míra pro

účinnost substancí byla stanovena hodnota ED₅₀, při níž je 50 % zvířat při stanovené dávce buď NMDA nebo AMPA v předchozí dávce měřící substance bez symptomu.

Již bylo uvedeno, že inhibitory calpainu v buněčných kulturách také vykazují protektivní účinek proti smrti buněk, vyvolané EAA (H. Cauer a kolektiv, Brain Research 1993, 607, 354-356, Yu Cheg a A.Y. Sun, Neurochem. Res. 1994, 19, 1557 až 1564).

Heterocyklicky substituované amidy I představují inhibitory derivátů cysteinu, jako calpain I, případně II, a cathepsin B, případně L a mohou sloužit k léčení nemocí, které jsou spojeny se zvýšenou enzymatickou aktivitou calpainu nebo cathepsinu. Předložené amidy vzorce I se tak mohou použít k léčení neurodegenerativních nemocí, které vznikají po ischemii, poškozeních reperfusí po zúžení cév, traumatu, subarachnoidálních krváceních a mrtvici, a neurodegenerativních nemocí jako infarkt-dementia, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova nemoc a epilepsie a dále k léčení poškození srdce po kardiálních ischemiích, poškození ledvin po renálních ischemiích, poškození kosterních svalů, dystrofií svalů, poškození, která vznikají proliferací buněk hladkých svalů, koronárního vasospasmu, cerebrálního vasospasmu, kataraktu očí, po angioplastii. Vedle toho mohou být amidy vzorce I potřebné při chemoterapii tumorů a jejich mezastáz a slouží k léčení nemocí, u nichž vzniká zvýšená hladina interleukinu-1, jako zánětů a revmatických onemocnění.

Léčebné přípravky podle vynálezu obsahují vedle obvyklých pomocných prostředků terapeuticky účinné množství sloučenin vzorce I.

Pro lokální vnější použití, například v pudru, masti nebo spreji, mohou být účinné látky obsaženy v obvyklých koncentracích. Zpravidla jsou účinné látky obsaženy v množství 0,001 až 1 hmotn. %, přednostně 0,001 až 0,1 hmotn. %.

Při vnitřním použití se preparáty podávají v jednotlivých dávkách. Jednotlivá dávka obsahuje na kilogram tělesné hmotnosti 0,1 až 100 mg. Přípravky mohou být podávány denně podle druhu a závažnosti onemocnění v jedné nebo více dávkách.

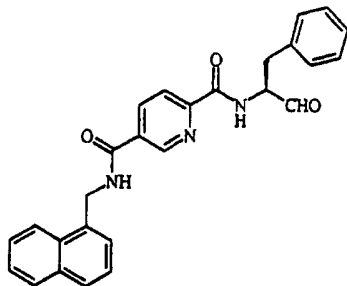
Podle požadovaného typu aplikace obsahují léčebné přípravky podle vynálezu vedle účinné látky obvyklé nosné látky a rozpouštědla. Pro lokální vnější použití se mohou použít farmaceutické pomocné látky jako ethanol, isopropanol, oxethylizovaný ricinový olej, oxethylizovaný hydrogenizovaný ricinový olej, kyselina polyakrylová, polyethylenglykol, polyethylenglykosteárat, ethoxylizované mastné alkoholy, parafinový olej, vaselina a vlnový tuk. Pro vnitřní použití jsou vhodné například mléčný cukr, propylenglykol, ethanol, škrob, mastek a polyvinylpyrrolidon.

Rovněž se mohou používat antioxidační činidla jako tokoferol a butylizovaný hydroxyanisol a rovněž butylizovaný hydroxytoluen, přísady zlepšující chuť, stabilizační prostředky, emulgační prostředky a prostředky pro ulehčení polknutí.

Látky obsažené v přípravku vedle účinné látky a rovněž látky používané při výrobě farmaceutických prostředků musí být toxikologicky nezávadné a musí být snesitelné s účinnou látkou. Výroba léčebných přípravků se provádí obvyklou cestou, například smícháním účinné látky s ostatními obvyklými nosnými látkami a rozpouštědly.

Léčebné přípravky se mohou podávat různými aplikačními postupy, například perorálně, parenterálně jako intravenósné infuze, subkutánně, intraperitoneálně a topicky. Přípravek tak může být v podobě tablet, emulzí, infusních a injekčních roztoků, past, mastí, gelů, krémů, lotionů, pudrů a sprejů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Amid kyseliny (S)-4(N(1-naftylmethyl)karbamoyl)-N(3-fenylpropan-1-yl)-pyridin-2-karboxylové

a) Ethylester kyseliny 4(N(1-naftylmethyl)karbamoyl)-pyridin-2-karboxylové

4,9 g (25 mmol) kyseliny 2-ethoxykarbonylpyridin-3-karboxylové (N. Finch a kolektiv, J. Med. Chem- 1980, 23, 1406) bylo rozpuštěno ve 110 ml tetrahydrofuranu s dimethylformamidem (10/1) a smícháno se 4,5 g (27,5 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolem. Potom se 30 minut míchalo při teplotě okolí, přidalo se ještě 3,9 g (25 mmol) 1-aminomethylnaftalenu a míchalo se dalších 72 hodin při teplotě okolí. Následně se ve vakuu oddělil tetrahydrofuran a zbytek se rozdělil mezi 200 ml octanu ethylu a 200 ml vodnatého roztoku hydrouhličitanu sodného. Organická fáze se ještě prala vodou, sušila a koncentrovala ve vakuu. Obdrželo se 7,9 g (95 %) produktu.

b) Kyselina 4(N(1-naftylmethyl)karbamoyl)-pyridin-2-karboxylová

6,9 g (20 mmol) meziproduktu 1a se rozpustilo ve 100 ml ethanolu a smíchalo se s 3,3 g (82 mmol) hydroxidu sodného, rozpuštěného v 50 ml vody. Vše se míchalo 16 hodin při teplotě místnosti. Následně se reakční roztok neutralizoval 1M kyselinou chlorovodíkovou a ve vakuu se odstranil ethanol. Vysrážená usazenina se odsála a vysušila. Obdrželo se 5,6 g (89 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-4(N(1-naftylmethyl)karbamoyl)-N(3-fenyl-

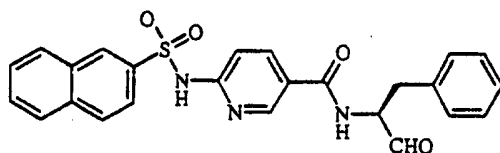
-propan-1-ol-2-yl)-pyridin-2-karboxylové

2,7 g (9 mmol) meziproduktu 1b a 1,4 g (9 mmol) (S)-fenylalaninolu se přidalo do 60 ml methylenchloridu a smíchalo se s 2,3 g (22,5 mmol) triethylaminu, 50 ml dimethylformamidu a 0,4 g (3 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu. Následně se při 0 °C přidalo 1,7 g (9 mmol) 1-ethyl-3-(dimethylamino-propyl)karbodiimidhydrochloridu a vše se 16 hodin míchalo nejprve při 0 °C a potom při teplotě okolí. Reakční vsázka se postupně prala 100 ml 5 %ní kyseliny citronové a 100 ml roztoku hydrouhličitanu sodného a po sušení se koncentrovala ve vakuu. Obdrželo se 2,4 g (62 %) produktu.

d) Amid kyseliny (S)-4(N(1-naftylmethyl)karbamoyl)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-pyridin-2-karboxylové

1,9 g (4,4 mmol) meziproduktu 1c bylo rozpuštěno v 50 ml suchého dimethylsulfoxidu a smícháno s roztokem z 1,8 g (17,4 mmol) triethylaminu a 2,8 g (17,4 mmol) komplexu pyridin, oxid sírový v 50 ml suchého dimethylsulfoxidu. Vše se 16 hodin míchalo při teplotě okolí. Následně se reakční vsázka dala na vodu a odsála se usazenina. Obdrželo se 1,5 g (80 %) produktu. ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3,1 (1H), 3,5 (1H), 4,7 (1H), 5,1 (1H), 7,1-7,3 (6H), 7,4-7,7 (5H), 7,9 (1H), 7,95 (1H), 8,15 (1H), 8,2 (1H), 8,4 (1H), 9,1 (1H), 9,2 (1H), 9,4 (1H) a 9,8 (1H) ppm.

Příklad 2



Amid kyseliny (S)-2(2-naftalensulfonamido)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-pyridin-3-karboxylové

a) Methylester kyseliny 2(2-naftalensulfonamido)-pyridin-3-

-karboxylové

Ke 4,9 g (25 mmol) hydrochloridu methylesteru kyseliny 6-aminonikotinové ve 100 ml suchého pyridinu bylo postupně při teplotě okolí přidáno 5,9 g (26 mmol) chloridu kyseliny naftalen-2-sulfonové. Potom se vše 16 hodin míchalo při teplotě okolí. Reakční roztok se potom nalil na 500 ml vody a odsála se vysrážená usazenina. Obdrželo se 6,4 g (75 %) produktu.

b) Kyselina 2(2-naftalensulfonamido)-pyridin-3-karboxylová

6 g (17 mmol) meziprojektu 2a, rozpuštěného ve 100 ml methanolu, bylo mícháno 16 hodin při teplotě okolí se 4,2 g (104 mmol) hydroxidu sodného, rozpuštěného ve 100 ml vody. Následně se ve vakuu odstranilo rozpouštědlo a vodnatý roztok se neutralizoval 1 M kyselinou chlorovodíkovou. Odsála se vznikající usazenina. Získalo se 5,1 g (90 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-(2(2-naftalensulfonamido)-N(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)-pyridin-3-karboxylové

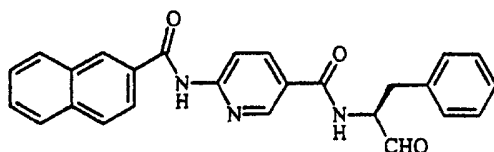
2,5 g (7,5 mmol) meziprojektu 2b se zreagovalo analogicky s předpisem 1c s (S)-fenyl-alaninolem. Obdrželo se 0,7 g (21 %) produktu.

d) Amid kyseliny (S)-(2(2-naftalensulfonamido)-N(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)-pyridin-3-karboxylové

0,5 g (1,2 mmol) meziprojektu 2c se oxidovalo analogicky podle předpisu 1d, přičemž se vysráželo 0,4 g (78 %) produktu.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,8 (1H), 3,3 (1H), 4,5 (1H), 7,0-7,4 (5H), 7,7 (2H), 7,9 (1H), 8,1 (3H), 8,25 (1H), 8,5 (1H), 8,7 (1H), 8,9 (1H), 9,6 (1H) a cca 12,5 (široce, 1H) ppm.

Příklad 3



Amid kyseliny (S)-2(2-naftalenamido)-N(3-fenyl-propan-1-yl)-pyridin-5-karboxylové

a) Hydrochlorid kyseliny 6-aminonikotinové

20 g (0,145 mol) kyseliny 6-aminonikotinové se vařilo ve směsi z 200 ml methanolu a 250 ml 2,5 M kyseliny chlorovodíkové 5 hodin pod reflux. Potom se vše koncentrovalo ve vakuu a obdrželo se 26,6 g (97 %) produktu.

b) Methylester kyseliny 6(2-naftalenamido)-nikotinové

4,7 g (25 mmol) meziproduktu 3a se rozpustilo ve 100 ml pyridinu a při teplotě okolí se postupně smíchalo s 5 g (25 mol) 2-naftthoylchloridu. Vše bylo mícháno 16 hodin při pokojové teplotě. Potom se reakční směs nalila na vodu a odsála se vysrážená usazenina. Obdrželo se 5,4 g (70 %) produktu.

c) Kyselina 6(2-naftalenamido)-nikotinová

4,7 g (15 mmol) meziproduktu 3b bylo rozpuštěno v 75 ml ethanolu a smícháno s 2,5 g hydroxidu sodného, rozpuštěného v 50 ml vody. Vše bylo mícháno 16 hodin při pokojové teplotě. Následně byl ve vakuu oddělen ethanol a vodnatý zbytek byl neutralizován 1 M kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážená usazenina byla odsáta. Obdrželo se 3,1 g (69 %) produktu.

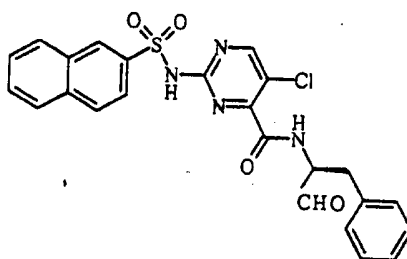
d) Amid kyseliny (S)-2(2-naftalenamido)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-pyridin-5-karboxylové

2,7 g (9,2 mmol) meziproduktu 3c bylo zreagováno analogicky s předpisem 1c s (S)-fenyl-alaninolu. Obdrželo se 2,1 g (54 %) produktu.

e) Amid kyseliny (S)-2(2-naftalenamido)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-pyridin-5-karboxylové

1,7 g (4mmol) meziproduktu 3d bylo oxidováno analogicky s předpisem 1d. Obdrželo se 1,3 g (79 %) produktu.
MS: m/e = 423 (M⁺)

Příklad 4



Amid kyseliny (S)-5-chlor-2(2-naftalensulfonamido)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-pyrimidin-6-karboxylové

a) Ethylester kyseliny 5-chlor-2(2-naftalensulfonamido)-pyrimidin-6-karboxylové

K 5 g (25 mmol) ethylesteru kyseliny 2-amino-5-chlor-pyrimidin-6-karboxylové ve 100 ml suchého pyridinu se přidalo při teplotě okolí 6 g (26 mmol) chloridu kyseliny 2-naftalensulfonové. Vše se ještě 16 hodin míchalo. Potom se vsázka nalila na vodu a vysrážená usazenina se odsála. Obdrželo se 9,8 g (59 %) produktu.

b) Kyselina 5-chlor-2(2-naftalensulfonamido)-pyrimidin-6-karboxylová

5,6 g (14 mmol) meziproduktu 4a bylo rozpuštěno ve 100 ml methanolu s tetrahydrofuranem (1/1) a hydrolizováno při pokojové teplotě 2,8 g hydroxidu sodného, rozpuštěného v 10 ml vody. Po 16 hodinách bylo organické rozpouštědlo odstraněno ve vakuu a vodnatá fáze byla nastavena 2 M kyselinou chlorovodíkovou na pH 6. Vysrážená usazenina se odsála.

Obdrželo se 2,8 g (55 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-5-chlor-2(2-naftylensulfonamido)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-pyrimidin-6-karboxylové

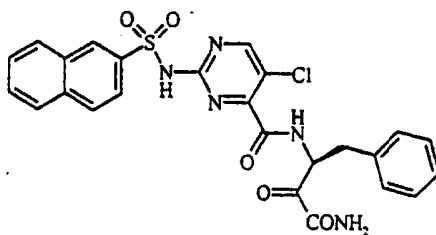
1,9 g (5,2 mmol) meziproduktu 4b se zreagovalo analogicky podle předpisu 1c (S)-fenyl-alaninolem. Obdrželo se 1,4 g (55 %) produktu.

d) Amid kyseliny (S)-5-chlor-2(2-naftalensulfonamido)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-pyrimidin-6-karboxylové

1,73 (2,5 mmol) meziproduktu 4c se oxidovalo analogicky podle předpisu 1d. Obdrželo se 1,1 g (85 %) produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 2,95 (1H), 3,4 (1H), 4,6 (1H), 7,2-8,2 (12H), 8,45 (1H), 9,2 (1H) a 9,7 (1H) ppm.

Příklad 5



Amid kyseliny (S)-5-chlor-2(2-naftalensulfonamido)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-pyrimidin-6-karboxylové

a) Amid kyseliny (S)-5-chlor-2(2-naftalensulfonamido)-N(1-karbamoyl-1-hydroxy-3-fenyl-propan-2-yl)-pyrimidin-6-karboxylové

0,77 g (2,1 mmol) meziproduktu 4b a amid kyseliny (2S), (3R,S)-3-amino-2-hydroxy-3-fenyl-máselné se zreagují analogicky podle předpisu 1c. Obdrží se 0,24 g (23 %) produktu.

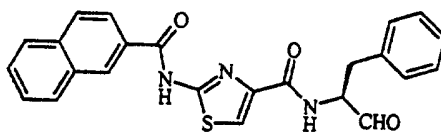
b) Amid kyseliny (S)-5-chlor-2(2-naftalensulfonamido)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-pyrimidin-6-karboxylové

0,19 g (0,35 mmol) meziprojektu 5a bylo oxidováno analogicky podle předpisu 1d. Získalo se 0,024 g produktu.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3,0 (1H), 3,25 (1H), 5,4 (1H), 7,2-8,0 (11H), 8,1 (1H), 8,4 (1H), 9,0 (1H) ppm.

Příklad 6

Amid kyseliny (S)-2(2-naftalenamido)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-thiazol-4-karboxylové



a) Ethylester kyseliny 2(2-naftalenamido)-thiazol-karboxylové

Ke 4 g (23,3 mmol) ethylesteru kyseliny 2-amino-thiazol-4-karboxylové a 6,4 ml (46,5 mmol) triethylaminu ve 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při 0 °C přikape 4,7 g (24,9 mmol) 2-naftylchloridu, rozpuštěného v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Vše se ještě 16 míchalo. Potom se reakční roztok nalil na množství vody a extrahoval se octanem ethylu. Organická fáze se ještě prala vodnatým roztokem hydrouhličitánu sodného, sušila se a koncentrovala ve vakuu. Zbytek byl chromatograficky čištěn (methylenchlorid), přičemž se vysráželo 5,6 g (82 %) produktu.

b) Kyselina 2(2-naftalenamido)-thiazol-4-karboxylová

5,4 g (16,6 mmol) meziprojektu 6a se rozpustilo v 50 ml tetrahydrofuranu a smíchalo se 100 ml 2 M hydroxydu sodného. Vše se 16 hodin míchalo při teplotě okolí. Následně se vsázka ředila vodou a neutralizovala koncentrovanou kyselinou octovou.

Vysrážená usazenina se odsála. Obdrželo se 4,7 g (95 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-2(2-naftalenamido)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-thiazol-4-karboxylové

1 g (3,4 mmol) meziproduktu 6b a amid kyseliny (2S), (3R,S)-3-amino-2-hydroxy-3-fenyl-máselné se zreagovalo analogicky podle předpisu 1c. Obdrželo se 1,2 g (93 %) produktu.

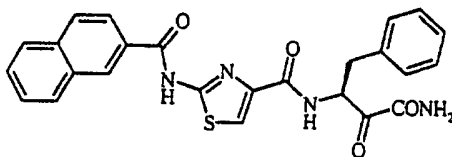
d) Amid kyseliny (S)-2(2-naftalenamido)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-thiazol-4-karboxylové

1 g (2,3 mmol) meziproduktu 6c se oxidovalo analogicky podle předpisu 1d. Získalo se 0,73 g (74 %) produktu.

MS: m/e = 429 (M⁺)

Příklad 7

Amid kyseliny (S)-2(2-naftalenamido)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-thiazol-4-karboxylové



a) Amid kyseliny (S)-2(2-naftalenamido)-N(1-karbamoyl-1-hydroxy-3-fenyl-propan-2-yl)-thiazol-4-karboxylové

1,35 g (4,5 mmol) meziproduktu 6b a 1,4 g trifluoracetátu amidu kyseliny (2S), (3R,S)-3-amino-2-hydroxy-3-fenyl-máselné se zreagovalo analogicky podle předpisu 1c. Získalo se 1,4 g (66 %) produktu.

b) Amid kyseliny (S)-2(2-naftalenamido)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-

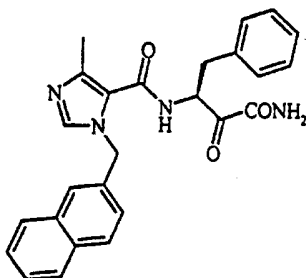
-fenyl-propan-2-yl)-thiazol-4-karboxylové

1,2 g (2,5 mmol) meziproduktu 7a se oxidovalo analogicky podle předpisu 1d. Obdrželo se 1,05 g (88 %) produktu.

MS: $m/e = 429 (M^+)$

Příklad 8

Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-4-methyl-1(2-naftalenmethyl)-imidazol-5-karboxylové



a) Ethylester kyseliny 4-methyl-1(2-naftalenmethyl)-imidazol-5-karboxylové

4,2 g (27,2 mmol) ethylesteru kyseliny 4-methyl-imidazol-5-karboxylové, 3,8 g (27,2 mmol) uhličitane draselného a 6,0 g (27,2 mmol) 2-brommethylnaftalenu se 1 hodinu ohřívalo na 100 °C. Následně bylo vše nalito na vodu a extrahováno octanem ethylu. Organická fáze se sušila a koncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistil na křemičitém gelu (octan ethylu). Obdrželo se 4,8 g (60 %) produktu.

b) Kyselina 4-methyl-1(2-naftalenmethyl)-imidazol-5-karboxylová

4,6 g (15,6 mmol) meziproduktu 8a se rozpustilo v 50 ml tetrahydrofuranu, smíchalo se s 100 ml 1M hydroxidu sodného a následně se vše 6 hodin vařilo pod reflux. Potom se ve vakuu oddělilo organické rozpouštědlo a vodnatý zbytek se neutralizoval kyselinou octovou. Odsála se získaná usazenina.

Obdrželo se 3,5 g (85 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-hydroxy-3-fenyl-propan-2-yl)-4-methyl-1(2-naftylmethyl)-imidazol-5-karboxylové

1 g (3,8 mmol) meziproduktu 8b a 1,2 g (3,8 mmol) trifluoracetátu amidu kyseliny (2S), (3R,S)-3-amino-2-hydroxy-3-fenyl-máseľné se zreagovalo analogicky podle předpisu 1c. Získalo se 0,7 g (42 %) produktu.

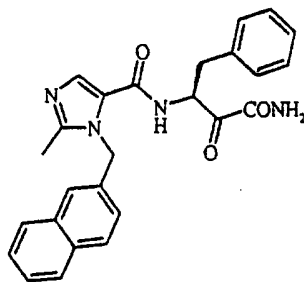
d) Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-4-methyl-1(2-naftalenmethyl)-imidazol-5-karboxylové

0,6 g (1,4 mmol) meziproduktu 8c se oxidovalo analogicky podle předpisu 1d. Obdrželo se 0,33 g (56 %) produktu.

MS: m/e = 440 (M⁺)

Příklad 9

Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2-methyl-1(2-naftylmethyl)-imidazol-5-karboxylové



a) Ethylester kyseliny 2-methyl-1(2-naftyl)methyl-imidazol-4-karboxylové

4,6 g (29,8 mmol) ethylesteru kyseliny 2-methyl-imidazol-4-karboxylové a 6,6 g (29,8 mmol) 2-brommethyl-naftalenu se zreagovalo analogicky s předpisem 8a. Obdrželo se 5,7 g (65 %) produktu.

b) Kyselina 2-methyl-1(2-naftyl)methyl-imidazol-4-karboxylová

5,5 g (18,7 mmol) meziprojektu 9a se hydrolyzovalo analogicky podle předpisu 8b. Obdrželo se 3,2 g (65 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-hydroxy-3-fenyl-propan-2-yl)-2-methyl-1(naftylmethyl)-imidazol-5-karboxylové

1g (3,8 mmol) meziprojektu 9b a 1,2 g (3,8 mmol) trifluoracetátu amidu kyseliny (2S), (3R,S)-3-amino-2-hydroxy-3-fenyl-másečné bylo zreagováno analogicky s předpisem 1c. Obdrželo se 0,65 g (39 %) produktu.

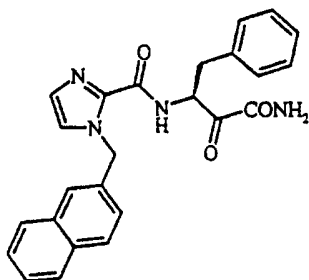
d) Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2-methyl-1(2-naftylmethyl)-imidazol-5-karboxylové

0,6 g (1,4 mmol) meziprojektu 9c se oxidovalo analogicky podle předpisu 1d. Obdrželo se 0,42 g (71 %) produktu.

MS: m/e = 440 (M⁺)

Příklad 10

Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-1(2-naftylmethyl)-imidazol-2-karboxylové



a) Butylester kyseliny 1-(2-naftyl)methyl-imidazol-2-karboxylové

5,0 g (29,7 mmol) butylesteru kyseliny imidazol-2-karboxylové a 6,6 g (29,7 mmol) 2-brommethyl-naftalenu se zreagovalo analogicky podle předpisu 8a. Obdrželo se 6,4 g (71 %) produktu.

b) Kyselina 1-(2-naftyl)methyl-imidazol-2-karboxylová

6,2 g (20,1 mmol) meziproduktu 10a se hydrolyzovalo analogicky podle predpisu 8b. Obdrželo se 4,2 g (83 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-hydroxy-3-fenyl-propan-2-yl)-1(2-naftylmethyl)-imidazol-2-karboxylové

1,1 g (4,4 mmol) meziproduktu 10b a 1,3 g (4,4 mmol) trifluoracetátu amidu kyseliny (2S), (3R,S)-3-amino-2-hydroxy-3-fenyl-máselné bylo zreagováno analogicky s předpisem 1c. Obdrželo se 1,3 g (70 %) produktu.

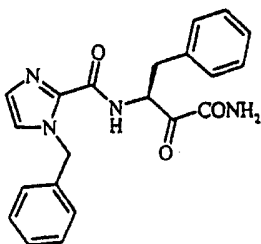
d) Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-1(2-naftylmethyl)-imidazol-2-karboxylové

1,0 g (2,3 mmol) meziproduktu 10c se oxidovalo analogicky podle predpisu 1d. Obdrželo se 0,73 g (74 %) produktu.

MS: $m/e = 426$ (M^+)

Příklad 11

Amid kyseliny (S)-1-benzyl-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-imidazol-2-karboxylové



a) Butylester kyseliny 1-benzylimidazol-2-karboxylové

5,4 g (32,1 mmol) butylesteru kyseliny imidazol-2-karboxylové a 4,1 g (32,1 mmol) benzylchloridu se zreagovalo analogicky podle předpisu 8a. Obdrželo se 7,3 g (78 %) produktu.

b) Kyselina 1-benzylimidazol-2-karboxylová

7 g (27,1 mmol) meziproduktu 11a se hydrolyzovalo analogicky podle předpisu 8b hydroxidem sodným. Obdrželo se 3,7 g (68 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-1-benzyl-(1-karbamoyl-1-hydroxy-3-fenyl-propan-2-yl)-imidazol-2-karboxylové

1,0 g (5,1 mmol) meziproduktu 11b a 1,6 g (5,1 mmol) trifluoracetátu amidu kyseliny (2S), (3R,S)-3-amino-2-hydroxy-3-fenyl-máselné bylo zreagováno analogicky s předpisem 1c. Obdrželo se 1,1 g (58 %) produktu.

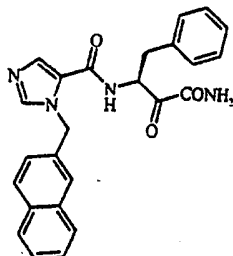
d) Amid kyseliny (S)-1-benzyl-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-imidazol-2-karboxylové

1,0 g (2,3 mmol) meziproduktu 11c se oxidovalo analogicky podle předpisu 1d. Obdrželo se 0,79 g (80 %) produktu.

MS: m/e = 376 (M⁺)

Příklad 12

Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-1(2-nafthylmethyl)-imidazol-5-karboxylové



a) Ethylester kyseliny 1(2-naftylmethyl)-imidazol-5-karboxylové

2,4 g (17,1 mmol) butylesteru kyseliny imidazol-5-karboxylové a 4,1 g (32,1 mmol) benzylchloridu se zreagovalo analogicky podle předpisu 8a. Obdrželo se 7,3 g (78 %) produktu.

b) Kyselina 1(2-naftylmethyl)-imidazol-5-karboxylová

3 g (10,7 mmol) meziprojektu 12a se hydrolyzovalo analogicky podle předpisu 8b hydroxidem sodným. Obdrželo se 1,9 g (73 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-hydroxy-3-fenyl-propan-2-yl)-1(2-naftylmethyl)-imidazol-5-karboxylové

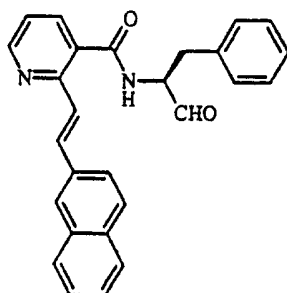
1,0 g (4,0 mmol) meziprojektu 12b a 1,2 g (4,0 mmol) trifluoracetátu amidu kyseliny (2S), (3R,S)-3-amino-2-hydroxy-3-fenyl-máselné bylo zreagováno analogicky s předpisem 1c. Obdrželo se 0,85 g (51 %) produktu.

d) Amid kyseliny (S)-N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-1(2-naftylmethyl)-imidazol-5-karboxylové

0,8 g (1,9 mmol) meziprojektu 12c se oxidovalo analogicky podle předpisu 1d. Obdrželo se 0,41 g (52 %) produktu.

MS: m/e = 426 (M⁺)

Příklad 13



23.10.00

Amid kyseliny (S)-2(2-naftyl)ethen-1-yl-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-pyridin-3-karboxylové

a) Chlorid ethylesteru kyseliny 2(2-naftyl-ethen-1-yl)-pyridin-3-karboxylové

10 g (43,5 mmol) ethylesteru kyseliny 2-brompyridin-3-karboxylové, 8,7 g (56,5 mmol) 2-vinylnaftalenu, 15 ml (0,11 mmol) triethylaminu, 0,36 g octanu palladnatého a 0,96 g tri-o-toluidinfosfinu bylo rozpuštěno ve 150 ml dimethylformamidu. Následně se ještě přidal 1 ml vody a vše se vařilo 3 hodiny pod reflux. Potom se vše extrahovalo etherem. Organická fáze se ještě prala vodou, sušila a koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v acetonu a smíchal se s chlorovodíkem rozpuštěným v dioxanu. Přídavkem etheru se následně vysrážel produkt. Obdrželo se 8,7 g (67 %) produktu.

b) Kyselina 2(2-naftyl-ethen-1-yl)-pyridin-3-karboxylová

8,5 g (28 mmol) meziproduktu 13a se rozpustilo v 70 ml tetrahydrofuranu a smíchalo se se 140 ml 2M hydroxidu sodného. Vše se vařilo 8 hodin pod reflux. Následně se vsázka nalila na ledovou vodu a neutralizovala kyselinou octovou. Pomalu krystalizující produkt se odsál a vysušil. Obdrželo se 5,6 g (73 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-2(2-naftyl)ethen-1-yl-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-pyridin-3-karboxylové

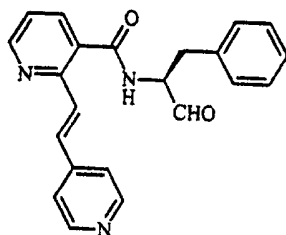
2 g (7,3 mmol) meziproduktu 13b a 1,1 g (7,3 mmol) trifluoracetátu amidu kyseliny (2S), (3R,S)-3-amino-2-hydroxy-3-fenyl-másečné se zreagovalo analogicky s předpisem 1c. Obdrželo se 2,1 g (71 %) produktu.

d) Amid kyseliny (S)-2(2-naftyl)ethen-1-yl-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-pyridin-3-karboxylové

1,9 g (4,7 mmol) meziproduktu 13c se oxidovalo analogicky podle předpisu 1d. Obdrželo se 0,56 g (30 %) produktu.

MS: $m/e = 406 (M^+)$

Příklad 14



Amid kyseliny (S)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-2(-4-pyridyl)-ethen-1-yl-pyridin-3-karboxylové

a) Ethylester kyseliny 2(4-pyridin)-ethen-1-yl-pyridin-3-karboxylové

11,5 g (49,9 mmol) ethylesteru kyseliny 2-brompyridin-3-karboxylové, 6,8 g (64,9 mmol) 4-vinylpyridinu se zreagovalo analogicky podle předpisu 13a. Obdrželo se 7,0 g (49 %) produktu.

b) Kyselina 2(4-pyridyl)-ethen-1-yl-pyridin-3-karboxylová

7,0 g (27,5 mmol) meziproduktu 14a se rozpustilo v 50 ml tetrahydrofuranu a smíchalo se se 100 ml 2M hydroxidu sodného. Vše se vařilo 2 hodiny pod reflux. Následně se ve vakuu odstranilo organické rozpouštědlo a vodnatá fáze se okyselila kyselinou octovou. Vodnatá fáze se koncentrovala a zbytek se chromatograficky čistil (ester ethylu/methanol/kyselina octová = 50/50/1). Obdrželo se 5,5 g (89 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-2(4-pyridyl)-ethen-1-yl-pyridin-3-karboxylové

1,5 g (6,6 mmol) meziproduktu 14b a 1,0 g (6,6 mmol) (S)-2-amino-3-fenyl-propanolu se zreagovalo analogicky podle predpisu 1c. Obdrželo se 1,7 g (72 %) produktu.

d) Amid kyseliny (S)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-2(4-pyridyl)ethen-1-yl-pyridin-3-karboxylové

1,5 g (4,2 mmol) meziproduktu 14c se oxidovalo analogicky podle predpisu 1d. Obdrželo se 0,71 g (48 %) produktu.

MS: m/e = 357 (M⁺)

Analogicky jako shora uvedené příklady a se shora uvedenými předpisy byly vyrobeny následující příklady:

Příklad 15

Amid kyseliny (S)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-2(4-pyridyl)-chinolin-4-karboxylové

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3,0 (1H), 3,4 (1H), 4,8 (1H), 7,25 (1H), 8,1 (1H), 8,25 (1H), 8,7 (1H), 9,0 (1H), 9,5 (1H) a 9,8 (1H) ppm.

Příklad 16

Amid kyseliny (S)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-2-(2-pyridyl)-chinolin-4-karboxylové

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,9 (1H), 3,3 (1H), 4,8 (1H), 7,2-9,2 (11H), 8,5 (1H), 8,6 (1H), 8,8 (1H), 9,4 (1H) a 9,0 (1H) ppm.

Příklad 17

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2-(2-pyridyl)-chinolin-4-karboxylové

MS: m/e = 424 (M⁺)

Příklad 18

23.10.00

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-ethen-1-yl)-pyridin-3-karboxylové

¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 3,1 (1H), 3,7 (1H), 6,1 (1H), 7,1-7,6 (5H), 8,0 (1H), 8,1-8,5 (4H), 8,6 (1H), 9,0 (2H) a 9,1 (1H) ppm.

Příklad 19

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2-(2-pyridyl)-chinolin-4-karboxylové

MS: m/e = 424 (M⁺)

Příklad 20

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-pyridin-3-karboxylové

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,8 (2H), 2,9 (1H), 3,2 (2H), 3,3 (1H), 4,3 (1H), 5,3 (1H), 6,8 (1H), 7,0-7,5 (9H), 7,5 (1H), 7,9-8,1 (2H) a 9,0 (1H) ppm.

Příklad 21

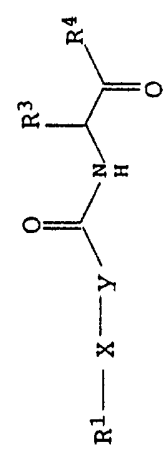
Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-pyridin-3-karboxylové

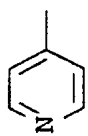
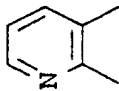
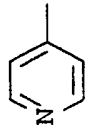
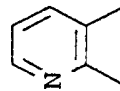
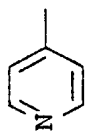
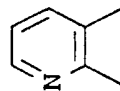
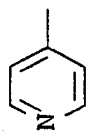
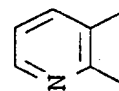
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,7 (2H), 2,8 (1H), 3,2 (2H), 3,4 (1H), 3,7 (6H), 4,2 (1H), 5,3 (1H), 6,7 (1H), 6,95 (1H), 7,1-7,5 (6H), 7,9 (1H), 8,1 (1H), 8,4 (1H) a 9,0 (1H) ppm.

Příklad 22

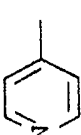
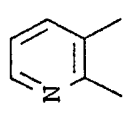
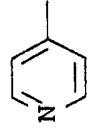
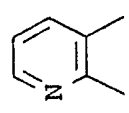
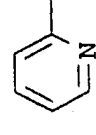
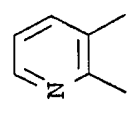
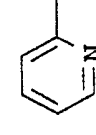
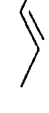
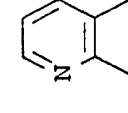
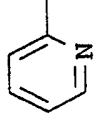
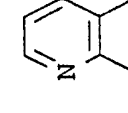
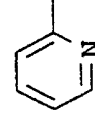
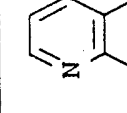
Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2-(3-fenyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-karboxylové

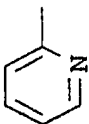
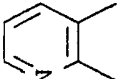
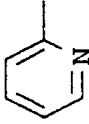
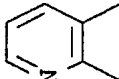
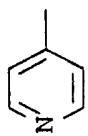
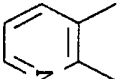
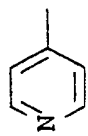
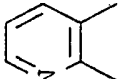
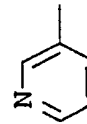
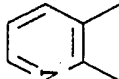
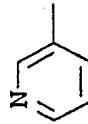
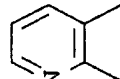
¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 2,0-2,7 (2H), 2,95 (1H), 3,3-4,0 (6H), 5,9 (1H), 6,9 (1H), 7,0-7,5 (10H) a 7,9 (1H) ppm.



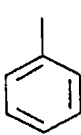
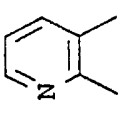
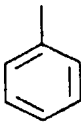
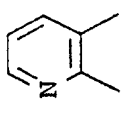
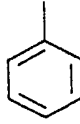
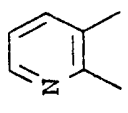
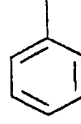
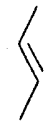
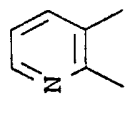
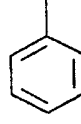
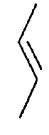
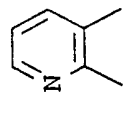
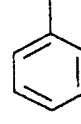
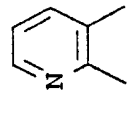
Př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
15				CH ₂ Ph	CONH ₂
16		 		CH ₂ Ph	
17				CH ₂ Ph	
18				CH ₂ Ph	

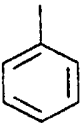
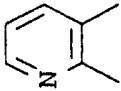
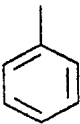
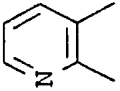
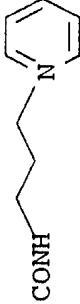
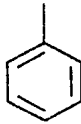
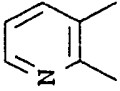
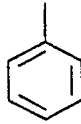
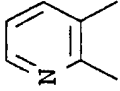
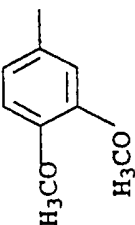
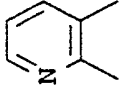
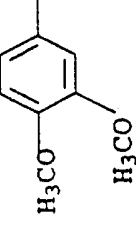
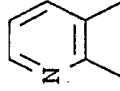
23.10.00

Dř.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
19				(CH ₂) ₃ -CH ₃	CONH ₂
20				(CH ₂) ₃ -CH ₃	H
21				CH ₂ Ph	H
22				CH ₂ Ph	CONH ₂
23				(CH ₂) ₃ -CH ₃	CONH ₂
24				(CH ₂) ₃ -CH ₃	H

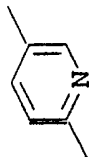
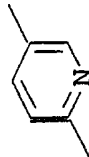
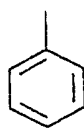
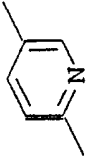
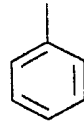
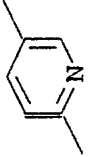
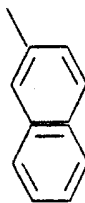
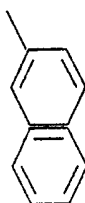
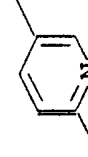
Př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
25				CH ₂ Ph	H
26				CH ₂ Ph	CONH ₂
27				CH ₂ Ph	CONH ₂
28				CH ₂ Ph	H
29				CH ₂ Ph	H
30				CH ₂ Ph	CONH ₂

23.10.90

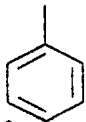
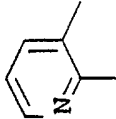
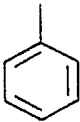
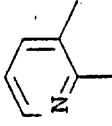
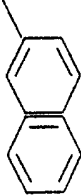
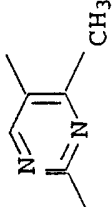
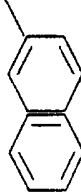
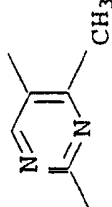
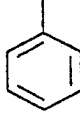
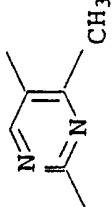
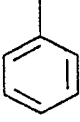
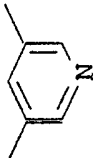
př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
31				CH ₂ Ph	H
32				CH ₂ Ph	CONH ₂
33				(CH ₂) ₃ CH ₃	H
34				(CH ₂) ₃ CH ₃	CONH ₂
35				CH ₂ Ph	
36					

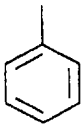
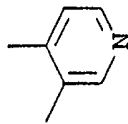
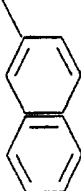
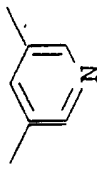
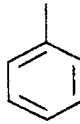
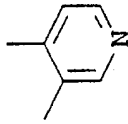
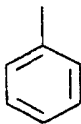
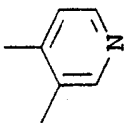
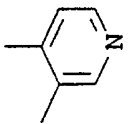
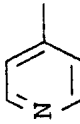
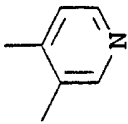
př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
37				CH ₂ Ph	
38				CH ₂ Ph	
39				CH ₂ Ph	
40				CH ₂ Ph	
41				CH ₂ Ph	H
42				CH ₂ Ph	CONH ₂

23.10.00

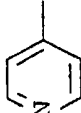
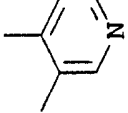
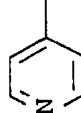
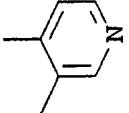
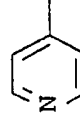
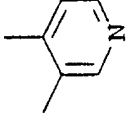
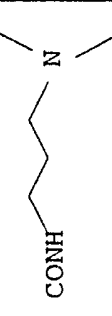
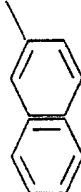
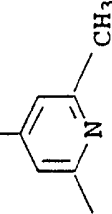
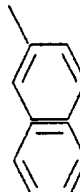
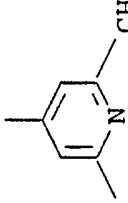
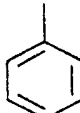
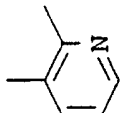
př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
43		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	H
44		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
45		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	H
46		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
47		-CONH-		CH ₂ Ph	H
48		-CONH-		CH ₂ Ph	CONH ₂

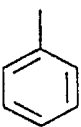
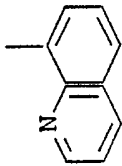
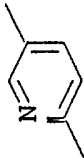
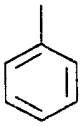
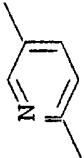
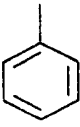
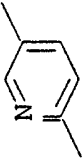
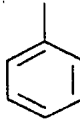
23.10.00

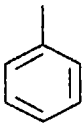
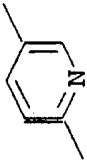
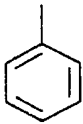
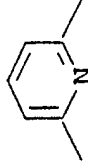
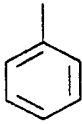
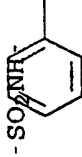
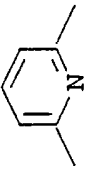
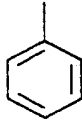
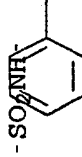
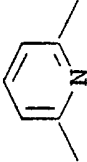
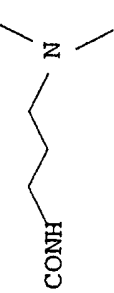
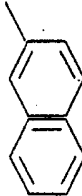
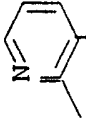
Př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
49		$\equiv$		CH ₂ Ph	H
50		$\equiv$		CH ₂ Ph	CONH ₂
51		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	H
52		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
53		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
54		-NHCO-		CH ₂ Ph	H

Př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
55		-NHCO-		CH ₂ Ph	CONH ₂
56		-NHCO-		CH ₂ Ph	CONH ₂
57				CH ₂ Ph	H
58				CH ₂ Ph	CONH ₂
59				CH ₂ Ph	CONH ₂
60				CH ₂ Ph	CONH ₂

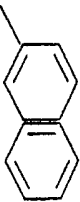
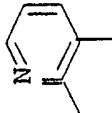
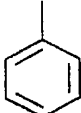
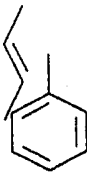
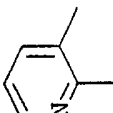
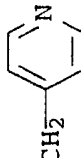
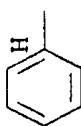
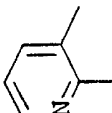
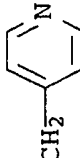
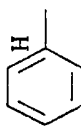
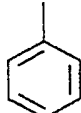
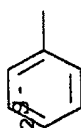
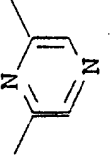
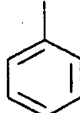
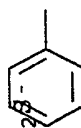
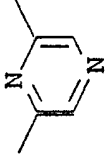
=

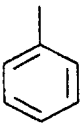
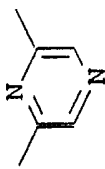
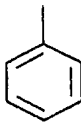
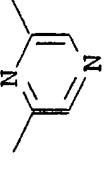
př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
61				CH ₂ Ph	
62		 =		CH ₂ Ph	
63		 =		CH ₂ Ph	
64		 =		CH ₂ Ph	CONH ₂
65		 =		CH ₂ Ph	H
66		 =		CH ₂ Ph	H

př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
67		-CH ₂ O-		CH ₂ Ph	CONH ₂
68		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
69		-NHCO-		CH ₂ Ph	H
70		-CH ₂ NHCO-		CH ₂ Ph	CONH ₂
71		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	
72		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	

př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
73		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	
74				CH ₂ Ph	CONH ₂
75				CH ₂ Ph	
76				CH ₂ Ph	
77		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
78		-CH ₂ CH ₂		CH ₂ Ph	CONH ₂

23.10.00

př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
79		-CH ₂ CH ₂		CH ₂ Ph	H
80					
81					
82		 		CH ₂ Ph	H
83		 		CH ₂ Ph	CONH ₂

př.	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
84				CH ₂ Ph	CONH ₂
85				CH ₂ Ph	H

Příklad 86

Amid kyseliny 2(4,6-dimethoxy-patimidin-1-yl)oxy-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-chinolin-4-karboxylové

MS: m/e = 458 (M⁺)

Příklad 87

Amid kyseliny N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-2-(2-pyridyl)oxy-8-trifluormethylchinolin-4-karboxylové

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3,0 (1H), 3,4 (1H), 4,9 (1H), 7,3-8,9 (13H), 9,5 (1H) a 9,9 (1H) ppm.

Příklad 88

Amid kyseliny N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-2(nafto(c)pyrimidion-3-yl)-5-nikotinové

¹H-NMR (CF₃COOD) : δ = 3,1-3,4 (2H), 4,8 (1H), 6,7 (1H), 7,1-8,2 (12H), 8,7 (1H) a 8,9 (1H) ppm.

Příklad 89

Amid kyseliny N(3-chlorfenyl)karbamoyl-6-methyl-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-pyridin-3-karboxylové

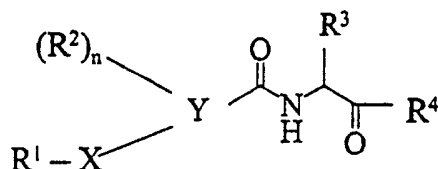
¹H-NMR (CF₃COOD) : δ = 2,0-2,7 (2H), 2,95 (1H), 3,3-4,0 (6H), 5,9 (1H), 6,9 (1H), 7,0-7,5 (10H) a 7,9 (1H) ppm.

PETŘ KALENČEK
ATTORNEY AT LAW



NOTARIS
2000.10.23

1. Amidy obecného vzorce I

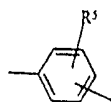


R¹ značí fenyl, naftyl, chinolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyridazyl, imidazolyl, thiazol, chinazyl, isochinolyl, chinazyl, chinoxalyl, thienyl, benzothieryl, benzofuranyl, furanyl a indolyl, přičemž kruhy jsou případně ještě substituovány až 3 radikály R⁵.

R² značí chlor, brom, fluor, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkinyl, C₁-C₆-alkyl-fenyl, C₁-C₆-alkenyl-fenyl, C₁-C₆-alkinyl-fenyl, fenyl, NHCO-C₁-C₄-alkyl, NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, -NHCO-fenyl, -NHCO-naftyl, NO₂, -O-C₁-C₄-alkyl a NH₂, přičemž aromatické kruhy případně ještě nesou jeden nebo dva radikály R⁵ a dva radikály R² mohou společně také představovat řetězec -CH=CH-CH=CH- a tím tvořit anelovaný benzenový kruh, který je případně substituován substituentem R⁵,

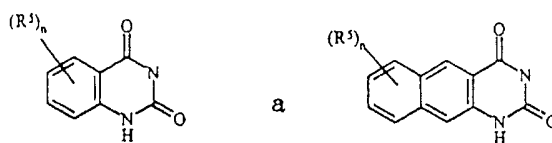
R³ značí rozvětvený a nerozvětvený -C₁-C₆-alkyl, který případně nese radikál S-CH₃, nebo fenylový, cyklohexylový, cykloheptylový, cyklopentylový, indolylový, pyridylový nebo naftylový kruh, který je substituován maximálně dvěma radikály R⁵, přičemž radikál R⁵ značí vodík, rozvětvený nebo nerozvětvený C₁-C₄-alkyl, -O-C₁-C₄-alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-alkyl, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, NHCO-fenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, -NHSO₂-fenyl, -SO₂-C₁-C₄-alkyl, -(CH₂)_n-NR¹²R¹³ a -SO₂-fenyl,

X značí vazbu $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_o-S-$,
 $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO_2-(CH_2)_m-$,
 $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_o-CO-(CH_2)_m-$,
 $-(CH_2)_m-NHCO-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-$
 $-NHSO_2-(CH_2)_o-$, $-NH-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$,
 $-CH=CH-CONH-$ a



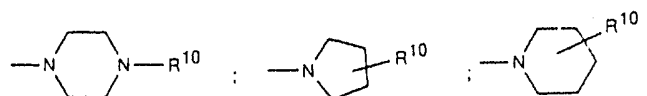
a v případě dvojné vazby $CH=CH$ má E-formu nebo Z-formu
a

R^1-X společně případně značí



Y nenasycený heterocyklický kruh jako pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol a thiazol a

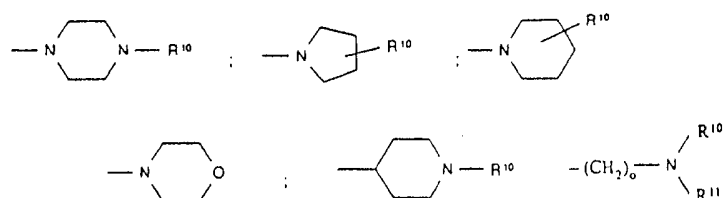
R^4 značí vodík, $COOR^6$ a $CO-Z$, kde Z značí NR^7R^8 a



R^6 značí vodík, přímý nebo rozvětvený C_1-C_8 -alkyl, který je případně substituovaný fenylovým kruhem, který případně ještě je substituován jedním nebo dvěma radikály R^9 ,

R^7 značí vodík, rozvětvený a nerozvětvený C_1-C_8 -alkyl,

R^8 značí vodík, rozvětvený a nerozvětvený C_1-C_8 -alkyl, který je případně substituován fenylovým kruhem, který ještě případně nese radikál R^9 , a



R⁹ značí vodík, rozvětvený nebo nerozvětvený C₁-C₄-alkyl, -O-C₁-C₄-alkyl, OH Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-alkyl, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, -NHCO-fenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, -NHSO₂-fenyl, -SO₂-C₁-C₄-alkyl a SO₂-fenyl,

R¹⁰ značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který je případně substituován fenylovým kruhem, který je případně ještě substituován jedním nebo dvěma radikály R⁹,

R¹¹ značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který je případně substituován fenylovým kruhem, který je případně ještě substituován jedním nebo dvěma radikály R⁹,

n značí číslo 0, 1 nebo 2 a

m, o nezávisle na sobě číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4.

2. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

R³ benzyl, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃,

Y pyridin,

R⁴ CO-NR⁷NR⁸,

R⁷ vodík,

R⁸ CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂,

R⁹ vodík,

n 0 a 1 a

všechny zbývající proměnné mají stejný význam jako v nároku 1.

3. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

R³ benzyl, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃,

Y pyridin,

R⁴ vodík,

R⁹ vodík,

n 0 a 1 a

všechny zbývající proměnné mají stejný význam jako v nároku 1.

4. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

R³ benzyl, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃,

Y imidazol a thiazol,

R⁴ CO-NR⁷NR⁸,

R⁷ vodík,

R⁸ CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂,

R⁹ vodík,

n 0 a 1 a

všechny zbývající proměnné mají stejný význam jako v nároku 1.

5. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

R³ benzyl, CH₂-pyridin, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃,

Y imidazol a thiazol,

R⁴ vodík

R⁹ vodík,

n 0 a 1 a

všechny zbývající proměnné mají stejný význam jako v nároku 1.

6. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k léčení nemocí.

7. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 jako inhibitorů cysteinových proteas.

8. Použití podle nároku 6 jako inhibitorů cysteinových proteas jako calpainů a cathepsinů, zejména calpainů I a II a cathepsinů B a L.

9. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení nemocí, u nichž nastává zvýšená aktivita calpainu.

10. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení neurodegenerativních nemocí a neuronálních poškození.

11. Použití podle nároku 9 k léčení neurodegenerativních nemocí a neuronálních poškození, které jsou vyvolány ischemií,

traumatem nebo rozsáhlým krvácením.

12. Použití podle nároku 10 k léčení mozkové mrtvice a mozkového traumatu po zlomenině lebky.
13. Použití podle nároku 10 k léčení Alzheimerovy nemoci a Huntingtonovy nemoci.
14. Použití podle nároku 10 k léčení epilepsií.
15. Použití sloučenin vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv a léčení poškození srdce po kardiálních ischemiích, poškození reperfuzí po zúžení cév, poškození ledvin po renálních ischemiích, poškození kosterních svalů, dystrofií svalů, poškození, která vznikají proliferací buněk hladkých svalů, koronárního vasospasmu, cerebrálního vasospasmu, kataraktu očí a po angioplastii.
16. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení tumorů a jejich metastází.
17. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení nemocí, u nichž vznikají zvýšené hladiny interleukinu-1.
18. Použití amidů podle nároku 1 až 5 k léčení imunologických nemocí jako záněty a reumatická onemocnění.
19. Léčebné přípravky k perorálnímu, parenterálnímu a intraperitonálnímu použití, obsahující v jednotlivé dávce vedle u léčiv obvyklých pomocných látek alespoň jeden amid vzorce I podle nároku 1 až 5.

PETE KALINSKY
ATTORNEY AT LAW

