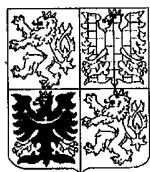


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.04.1999**

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

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19817462**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02632**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/54305**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3891

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/82 A 61 K 31/505
C 07 D 239/42 A 61 K 31/455
C 07 D 317/60 A 61 K 31/44
C 07 D 405/12 A 61 P 25/28
C 07 D 295/155
C 07 D 401/04
C 07 D 215/50
A 61 K 31/495

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Lubisch Wilfried Dr., Heidelberg, DE;
Möller Achim Dr., Grünstadt, DE;
Treiber Hans-Jörg Dr., Brühl, DE;
Knopp Monika Dr., Ludwigshafen, DE;

(74) Zástupce:

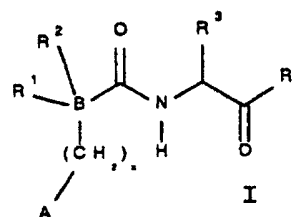
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové heterocyklicky substituované amidy, jejich
příprava a použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I a jejich tautomerních a izomerních forem, enantiomerních a diastereomerních forem, stejně tak jako fyziologicky přijatelných solí, přičemž substituent: A je piperazin, homopiperazin, hexahydroazepin, piperidin nebo pyrrolidin, B je fenylový, pyridinový, pyrimidinový, pyrazinový nebo pyridazinový kruh, R¹ a R² navzájem nezávisle představují atom vodíku, C₁-C₆-alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, O-C₁-C₆-alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-alkyl, NHCO-C₁-C₄-alkyl, NHCO-fenyl, CONHR⁹, NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, NHSO₂-fenyl, SO₂-C₁-C₄-alkyl a SO₂-fenyl, R³ je C₁-C₆-alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený a který může dodatečně nést zbytek, R⁴ je atom vodíku, -COR⁸. Heterocyklicky substituované amidy obecného vzorce I se používají jako inhibitory cysteinových proteáz. Farmaceutický přípravek obsahuje heterocyklicky substituované amidy s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami.



Nové heterocyklicky substituované amidy, jejich příprava a použití

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových heterocyklicky substituovaných amidů, které jsou inhibitory enzymů, obzvláště cysteinových proteáz, jako je kalpain (calpain = calcium-dependent cystein protease) a jeho isoenzymy a katepsiny, například B a L.

Dosavadní stav techniky

Kalpainy jsou vnitrobuněčné proteolytické enzymy ze skupiny tak zvaných cysteinových proteáz a nacházejí se v mnoha buňkách. Enzym kalpain se aktivuje zvýšenou koncentrací vápníku, přičemž je činěn rozdíl mezi kalpainem I nebo μ -kalpainem, který je aktivován μ -molárními koncentracemi vápníkových iontů a kalpainem II nebo m-kalpainem, který je aktivován m-molárními koncentracemi vápníkových iontů (P. Johnson, Int. J. Biochem. 1990, 22(8), 811-22). V současné době je postulována existence dalších kalpainových isoenzymů (K. Suzuki a kol., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

Předpokládá se, že kalpainy hrají důležitou roli v různých fyziologických procesech, které zahrnují štěpení regulačních proteinů jako je protein kináza C, cytoskeletální proteiny jako jsou MAP 2 a spektrin, svalové proteiny, štěpení proteinů při revmatické artritidě,

proteiny aktivující krevní destičky, neuropeptidový metabolismus, proteiny při mitóze a další, jak je uvedeno v M. J. Barrett a kol., Life Sci. 1991, 48, 1659-69 a K. K. Wang a kol., Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412-9.

Zvýšená hladina kalpainů byla naměřena u různých patofyziologických procesů, například: ischemie srdce (například srdeční infarkt), ledvin nebo centrálního nervového systému (například "mrtvice"), záněty, svalové dystrofie, katarakty očí, zranění centrálního nervového systému (například trauma), Alzheimerova nemoc a pod. (viz K. K. Wang, citováno výše). Je podezření na vztah těchto nemocí a zvýšené a přetrvávající vnitrobuněčné hladiny vápníku. Jako výsledek jsou na vápníku závislé procesy hyperaktivovány a nejsou již vystaveny fyziologické regulaci. V souladu s tím může také hyperaktivace kalpainů způsobit patofyziologické procesy. Bylo proto postulováno, že inhibitory kalpainových enzymů mohou být užitečné pro léčení uvedených nemocí, což různé výzkumy potvrzují. Tak například Seung-Chyul Hong a kol., Stroke 1994, 25(3), 663-9 a R. T. Bartus a kol., Neurological Res. 1995, 17, 249-58 ukázali neuroprotektivní působení inhibitorů kalpainů při akutních neurodegenerativních poruchách nebo ischemiích, jaké nastávají po mozkové mrtvici. Podobně po experimentálních mozkových traumatech inhibitory kalpainů zlepšují zotavení z deficitu paměťových schopností a neuromotorických poruch, ke kterým dochází (K. E. Saatman a kol. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 3428-3433). C. L. Edelstein a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, objevili ochranné působení inhibitorů kalpainů na ledviny poškozené hypoxií. Yoshida, Ken Ischi a kol., Jap.

Circ. J. 1995, 59(1) 40-8, byli schopni prokázat příznivé účinky inhibitorů kalpainů po poškození srdce, které bylo způsobeno ischemií nebo reperfúzí. Jelikož inhibitory kalpainů inhibují uvolňování β -AP4 proteinu, bylo navrženo potenciální použití jako terapeutického činidla pro Alzheimerovu nemoc (J. Higaki a kol., Neuron, 1995, 14, 651-59). Uvolňování interleukinu- 1α bylo také inhibováno inhibitory kalpainů (N. Watanabe a kol., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Bylo dále zjištěno, že inhibitory kalpainů vykazují cytotoxické účinky na nádorové buňky (E. Shiba a kol., 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25-28. září., Int. J. Oncol. 5 (Suppl.), 1994, 381).

Další možné použití inhibitorů kalpainů je uvedeno v K. K. Wang, Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412-8. Inhibitory kalpainů již byly v literatuře popsány. Jedná se však hlavně o buď ireverzibilní nebo peptidové inhibitory. Ireverzibilní inhibitory jsou obecně alkylující látky a jejich nevýhoda spočívá v tom, že reagují v těle neselektivně nebo jsou nestabilní. Tyto inhibitory proto často vykazují nežádoucí vedlejší účinky jako je toxicita a jejich využití je proto omezeno nebo nemožné. Jako ireverzibilní inhibitory je možno uvést například epoxidy E 64 (E. B. McGowan a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 158, 432-5), α -halo ketony (H. Angliker a kol., J. Med. Chem. 1992, 35, 216-20) nebo disulfidy (R. Matsueda a kol., Chem. Lett. 1990, 191-194).

Mnoho známých reverzibilních inhibitorů cysteinových proteáz, jako jsou kalpains, jsou peptidové aldehydy, obzvláště dipeptidové a tripeptidové aldehydy jako je

například Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, Trends in Biol. Sci. 1991, 16, 150-3) a sloučeniny popsané v EP 520336.

Bylo také objeveno, že peptidové ketonové deriváty jsou inhibitory cysteinových proteáz a obzvláště kalpainů. Avšak pouze ketony, ve kterých na jedné straně odštěpitelné skupiny v poloze α způsobují ireverzibilní inhibici a na druhé straně derivát karboxylové kyseliny aktivuje keto skupinu, byly popsány jako účinné inhibitory (viz M. R. Angelastro a kol., výše; WO 92/11850; WO 92,12140; WO 94/00095 a WO 95/00535). Avšak z těchto ketoamidů a ketoesterů byly jako účinné popsány pouze peptidové deriváty (Zhaozhao Li a kol., J. Med. Chem. 1993, 36, 3472-80; S. L. Harbenson a kol., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29 a výše uvedený M. R. Angelastro a kol.).

Až do současné doby nebylo prokázáno, že nepeptidové ketony jsou také silné reverzibilní inhibitory kalpainů. Je proto žádoucí získat nepeptidové inhibitory, které by byly odvozeny od karbonylových sloučenin a odstraňovaly obecné problémy s peptidy (metabolická stabilita, špatný průchod buněčnými membránami a podobně).

Ketobenzamidy jsou již z literatury známy. Například ketoester $\text{PhCO}-\text{Abu}-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ byl popsán v WO 91/09801, WO 94/00095 a 92/11850. Analogický fenylový derivát $\text{Ph}-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{CO}-\text{COCOOCH}_3$ byl popsán v M. R. Angelastro a kol., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13, avšak pouze jako slabý inhibitor kalpainů. Tento derivát je také popsán v J. P. Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36. Význam těchto

Na druhé straně byly činěny pokusy nalézt reverzibilní nepeptidové inhibitory kalpainů. Tak například v JP 8183759, JP 8183769, JP 8183771 a EP 520336 byly popsány aldehydy odvozené od dipeptidů, přičemž byly nasycené karbocyklické kruhy, například cyklohexany nebo nasycené heterocyklické kruhy, například piperidiny, zabudovány do těchto peptidových inhibitorů namísto aminokyseliny a byly získány nové aldehydy jako inhibitory kalpainů.

Podstata vynálezu

$$\begin{array}{c}
 R^2 \\
 | \\
 R^1 - B - C(=O) - N - CH(R^3) - C(=O)R^4 \\
 | \\
 (CH_2)_n \\
 A
 \end{array}
 \quad I$$

a jejich tautomerních a izomerních forem, popřípadě enantiomerních a diastereomerních forem, stejně tak jako možných fyziologicky přijatelných solí, kde jednotlivé substituenty mají následující významy:

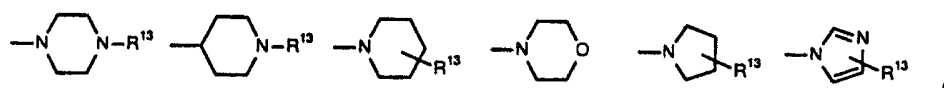
A představuje piperazin, homopiperazin, piperidin nebo pyrrolidin, který může dodatečně nést zbytek R^5 a

B představuje fenylový, pyridinový, pyrimidinový, pyrazinový nebo pyridazinový kruh a

R^1 a R^2 navzájem nezávisle představují atom vodíku, C_1 - C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, O- C_1 - C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, 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, CONHR⁹, NHSO₂- C_1 - C_4 -alkyl, NHSO₂-fenyl, SO₂- C_1 - C_4 -alkyl a SO₂-fenyl a R^1 a R^2 mohou představovat řetězec -CH=CH-CH=CH-, které mohou navíc nést jeden nebo dva substituenty R^6 , a

R^3 představuje C_1 - C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený a který může dodatečně nést zbytek S-CH₃, cyklohexylový, cyklopentylový, cykloheptylový, fenylový, pyridylový, pyrimidylový, pyridazylový, pyrazylový, indolylový, thienylový nebo naftylový kruh, kde kruhy jsou substituovány nejvýše dvěma zbytky R^7 , a R^7 představuje atom vodíku, C_1 - C_4 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, 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, CONHR⁹, NHCO- C_1 - C_4 -alkyl, NHCO-fenyl, NHSO₂- C_1 - C_4 -alkyl, NHSO₂-fenyl, SO₂- C_1 - C_4 -alkyl a SO₂-fenyl, a

- R^4 představuje atom vodíku, $-\text{COR}^8$, kde R^8 může být $-\text{OR}^9$ a $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ a
- R^5 představuje atom vodíku, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, který může dodatečně nést substituent R^{11} nebo R^5 může představovat fenylový, pyridylový, pyrimidylový, pyridazylový, pyrazinylový, pyrazolylový, naftylový, thienylový, piperidinylový, pyrrolidinylový nebo imidazolylový kruh, který může navíc nést jeden nebo dva substituenty R^6 a
- R^6 představuje atom vodíku, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, $\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, OH , Cl , F , Br , J , CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN , COOH , $\text{COO-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ nebo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl-NR}^9\text{R}^{13}$ nebo dva zbytky R^6 mohou představovat můstek $\text{OC(R}^9)_2\text{O}$ a R^9 představuje atom vodíku, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, a
- R^{10} představuje atom vodíku, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, který může být navíc substituován fenylovým kruhem, který může dodatečně nést zbytek R^{12} , a zbytkem



R^{11} může představovat fenylový, pyridylový, pyrimidylový, naftylový, thienylový, furylový, pyridazylový, pyrazinylový, pyrazylový, pyrrolylový nebo imidazylový kruh, který může navíc nést jeden nebo dva substituenty R^6 , a

R^{12} představuje atom vodíku, C_1-C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, $O-C_1-C_6$ -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, $COO-C_1-C_4$ -alkyl a

R^{13} představuje atom vodíku, C_1-C_4 -alkylový řetězec a C_0-C_4 -alkylfenyl, kde fenylový kruh může navíc nést jeden nebo dva zbytky R^{12} a

X představuje 0, 1 nebo 2.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být použity jako racemáty nebo jako enantiomericky čisté sloučeniny nebo jako diastereomery. Pokud jsou požadovány enantiomericky čisté sloučeniny, mohou tyto být získány například prováděním klasické racemátové separace se sloučeninami obecného vzorce I nebo jejich meziprodukty použitím vhodné opticky aktivní báze nebo kyseliny. Mimo to mohou být enantiomerní sloučeniny také připraveny použitím komerčně dostupných sloučenin, například opticky aktivních aminokyselin jako jsou fenylalanin, tryptofan a tyrosin.

Předložený vynález se také týká sloučenin, které jsou mesomerní nebo tautomerní se sloučeninami obecného vzorce

I, například takových, ve kterých keto skupina obecného vzorce I je přítomna jako enolový tautomer.

Předložený vynález také zahrnuje adiční soli kyselin sloučenin obecného vzorce I s fyziologicky přijatelnými kyselinami. Vhodné fyziologicky přijatelné organické a anorganické kyseliny jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina šťavelová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina adipová a kyselina benzoová. Další použitelné kyseliny jsou popsány v Fortschritte der Arzneimittelforschung, svazek 10, strany 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel a Stuttgart, 1966.

Amidy podle předloženého vynálezu mohou být připraveny různými způsoby, které jsou naznačeny jako schémata syntézy 1, 2, 3 a 4.

Estery karboxylové kyseliny III se získají reakcí esterů karboxylové kyseliny II, kde X představuje odštěpitelnou skupinu jako je chlorid, bromid, jodid nebo tosylát, s odpovídajícími piperazinovými nebo piperidinovými deriváty. Tato reakce se provádí za obvyklých podmínek ze sodného nebo draselného amidu sekundárních aminů v rozpouštědlech jako jsou THF, DMF, toluen nebo benzen nebo v přítomnosti Cu katalyzátoru (viz C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, str. 397). v příkladech, ve kterých B představuje aromatickou skupinu obsahující dusík, reakce se výhodně provádí při zvýšené teplotě v rozpouštědlech jako jsou DMF nebo THF a je-li to

vhodné, pak v přítomnosti báze jako jsou triethylamin, NaH nebo uhličitan draselný a crown ether. V příkladech, ve kterých B představuje fenylový kruh a A piperidinový derivát a vazba A-B je vytvořena vazbou C-C, se provádí Suzuki kopulace (Suzuki a kol., THL 1986, 27, 6369) nebo kopulace pomocí organocínových sloučenin (viz C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, str. 64).

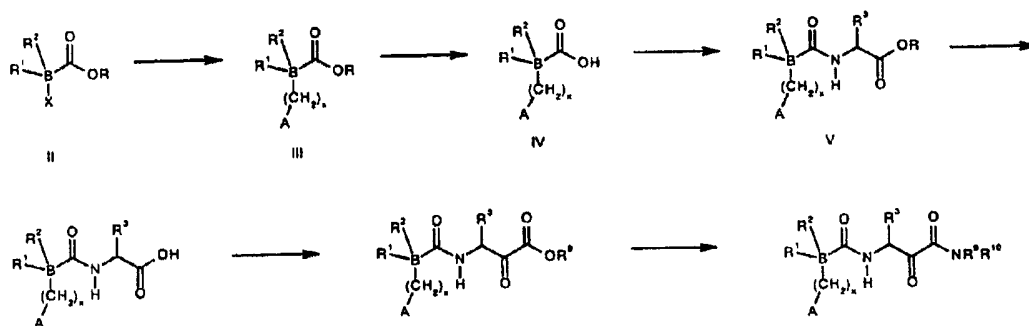
Estery karboxylové kyseliny III se přemění na kyseliny IV použitím kyselin nebo bází jako jsou hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný ve vodném médiu nebo ve směsi vody a organických rozpouštědel jako jsou alkoholy nebo tetrahydrofuran při teplotě okolí nebo zvýšených teplotách jako je 25-100 °C. Kyseliny IV se váží k α -aminokyselinovému derivátu, používají se obvyklé podmínky, které jsou uvedeny například v Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. vydání, E5, kap. V, a C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, kap. 9.

Karboxylové kyseliny IV přemění na "aktivované" kyselinové deriváty $R'-COOL$, kde L je odštěpitelná skupina jako je Cl, imidazol nebo N-hydroxybenzotriazol a potom se přemění na derivát V reakcí s aminokyselinovým derivátem $H_2N-CH(R^3)-COOR$. Tato reakce se provádí v bezvodém inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid, tetrahydrofuran a dimethylformamid při teplotě od -20 do +25 °C.

Deriváty V se přemění na ketokarboxylové kyseliny VI analogicky hydrolýze popsané výše. Ketoestery I' se

připraví v reakci reakce analogické reakci Dakin-West, která se provádí způsobem podle ZhaoZhao Li a kol., J. Med. Chem., 1993, 36, 3472-80. V tomto způsobu se karboxylové kyseliny jako jsou VI nechají reagovat s chloridem monoesteru kyseliny šťavelové při zvýšené teplotě (50-100 °C) v rozpouštědlech jako je například tetrahydrofuran a takto získaný produkt se potom nechá reagovat s bázemi jako je ethoxid sodný v ethanolu při teplotě 25-80 °C pro získání ketoesteru I' podle předloženého vynálezu. Ketoestery I' mohou být hydrolyzovány jak je popsáno výše, například na ketokarboxylové kyseliny podle předloženého vynálezu.

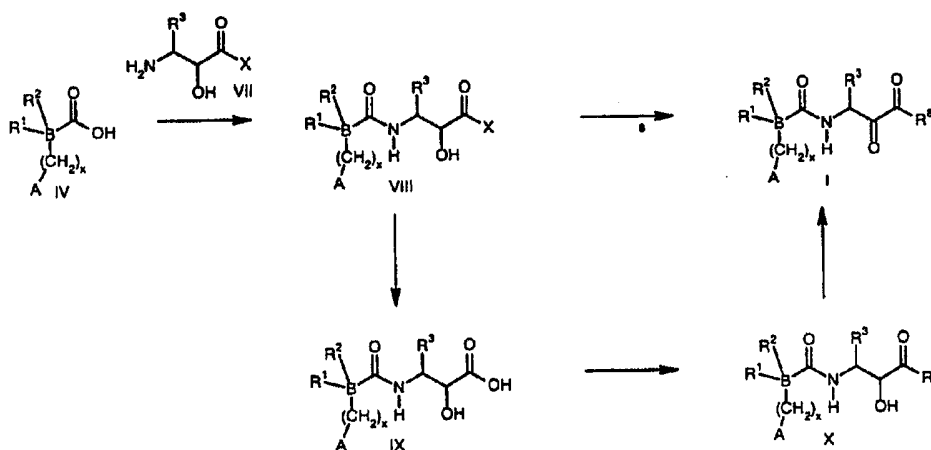
Schéma syntézy I



Reakce pro získání ketoamidů I' se také provádí analogicky způsobu ZhaoZhao Li a kol. (viz výše). Keto skupina v I' se chrání adicí 1,2-ethandithiolu za katalýzy Lewisovou kyselinou, jako je například etherát fluoridu boritého v inertních rozpouštědlech jako je methylenchlorid, při teplotě okolí, a získá se dithian. Tyto deriváty se nechají reagovat s aminy R^8-H v polárních rozpouštědlech, jako jsou

alkoholy, při teplotě 0-80 °C a získají se ketoamidy I ($R^8 = NR^9R^{10}$).

Schéma syntézy 2



Alternativní způsob je znázorněn ve schématu 2. Karboxylové kyseliny IV se nechají reagovat s aminohydroxyderiváty karboxylových kyselin VII (pro přípravu IV viz S. L. Harbenson a kol., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29) použitím obvyklých peptidových kopulačních způsobů (viz výše, Houben-Weyl) a získají se amidy VIII. Tyto alkoholové deriváty VIII mohou být oxidovány na ketoderiváty karboxylových kyselin I podle předloženého vynálezu. Mohou být použity různé obvyklé oxidační reakce (viz C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, str. 604 f.) jako jsou například Swernova oxidace a oxidace analogické, výhodně s použitím komplexu dimethylsulfoxid/pyridin-oxid sírový v rozpouštědlech jako je methylenchlorid nebo tetrahydrofuran, je-li to vhodné, pak s adicí dimethylsulfoxidu, při teplotě okolí nebo

teplotách -50 až 25 °C (T. T. Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) nebo chlornanu sodného/TEMPO (S. L. Harbenson a kol., viz výše).

Jestliže sloučeniny VIII jsou α -hydroxyestery ($X = O$ -alkyl), pak mohou být hydrolyzovány na karboxylové kyseliny IX, přičemž reakce se provádí analogicky k výše uvedeným způsobům, ale výhodně použitím směsi hydroxid lithný ve vodě/tetrahydrofuran při teplotě okolí. Příprava dalších esterů nebo amidů X se provádí reakcí s alkoholy nebo aminy za kopulačních podmínek, které již byly popsány. Alkoholový derivát X může být znovu oxidován pro získání ketoderivátů karboxylových kyselin I podle předloženého vynálezu.

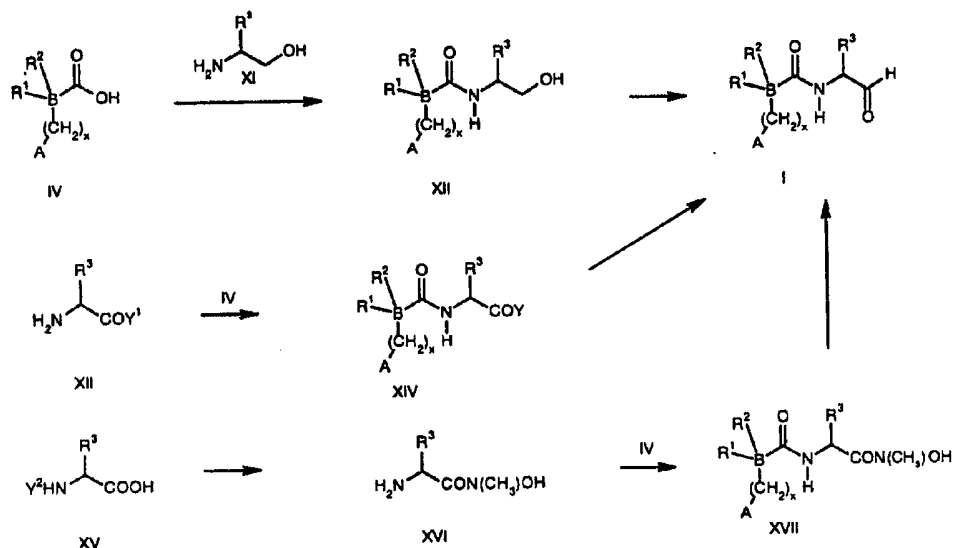
Aldehydy obecného vzorce I podle předloženého vynálezu ($R^5 =$ atom vodíku) mohou být připraveny analogicky ke Schématu syntézy 3.

Deriváty karboxylových kyselin IV se váží na vhodné aminoalkoholy XI pro získání odpovídajících amidů XII. Používají se obvyklé peptidové kopulační způsoby, které jsou uvedeny buď v C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, str. 972 f. nebo v Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. vydání, E5, kap. V. Reakce se výhodně provádí použitím "aktivovaných" derivátů kyselin III, kyselá skupina COOH je přeměněna na skupinu COL, kde L je odštěpitelná skupina jako je například Cl, imidazol nebo N-hydroxybenzotriazol. Tato aktivovaná kyselina se potom přemění na amidy XII použitím aminů. Reakce se provádí v bezvodých inertních

rozpouštědlech jako je methylenchlorid, tetrahydrofuran a dimethylformamid při teplotě od -20 do +25 °C.

Tyto alkoholové deriváty XII mohou být oxidovány na aldehydové deriváty I podle předloženého vynálezu. Je možné používat různé obvyklé oxidační reakce (viz C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, str. 604 f.) jako je například Swernova oxidace a analogické oxidace (T. T. Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), chlornan sodný/TEMPO (S. L. Harbenson a kol., viz výše) nebo Dess-Martin (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155). Výhodně se zde reakce provádí v inertním aprotickém rozpouštědle jako je dimethylformamid, tetrahydrofuran nebo methylenchlorid použitím oxidantů jako je DMSO/pyridin x SO₃ nebo DMSO/oxalylchlorid při teplotě od -50 do +25 °C, v závislosti na použitém způsobu (viz výše uvedené reference).

Schéma syntézy 3

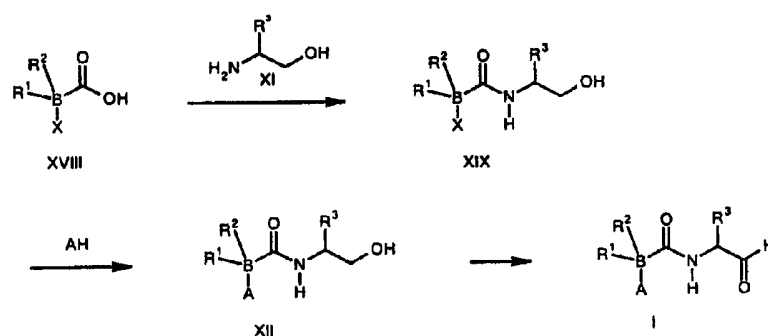


Alternativně se karboxylové kyseliny **IV** také mohou nechat reagovat s estery nebo amidy **XIII**. Výsledné amidy **XIV** mohou být přeměněny na aldehydy **I** podle předloženého vynálezu redukcí. Tyto způsoby jsou uvedeny v R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, str. 619-626.

Analogicky s posledním způsobem se benzoová kyselina **IV** může nechat reagovat s deriváty aminohydroxaminových kyselin **XVI** pro získání amidů **XVII**. V tomto případě se používají stejné reakční procedury jako při přípravě **XII**. Deriváty hydroxaminových kyselin **XVI** se také mohou získat z chráněných aminokyselin **XV** reakcí s hydroxylaminem. V tomto způsobu se také používá způsob přípravy amidu, který již byl popsán. Odstraňování ochranné skupiny Y^2 , například Boc, se provádí obvyklým způsobem, například použitím

kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu. Benzamidohydroxaminové kyseliny XVII získané tímto způsobem mohou být přeměněny na aldehydy I podle předloženého vynálezu redukcí. V tomto způsobu se používá například hydrid lithno-hlinitý jako redukční činidlo při teplotě od -60 do 0 °C v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo ether.

Schéma syntézy 4



Další alternativa, která je vhodná v případě, kdy A představuje piperazinový derivát a B pyridinový derivát, je popsána schéma 4. Jednotlivé kroky syntézy této velmi krátké cesty již byly detailně popsány v předchozích odstavcích.

Ketobenzamidy I podle předloženého vynálezu jsou inhibitory cysteinových proteáz, obzvláště cysteinových proteáz jako jsou kalpainy I a II a katepsiny B a L. Inhibiční působení ketobenzamidů I bylo určeno použitím enzymových testů, které jsou obvyklé v literatuře a koncentrace inhibitoru, při které 50% aktivity enzymu je inhibováno (= IC₅₀), je

určena jako velikost působení. V některých případech byly také určeny hodnoty K_i . Benzamidy I byly tímto způsobem hodnoceny vzhledem k působení na kalpain I, kalpain II a katepsin B.

Test katepsinu B

Inhibice katepsinu B byla určována způsobem analogickým způsobu, který popsal S. Hasnain a kol., J. Biol. Chem. 1993, 268, 235-40.

2 μ l roztoku inhibitoru, připraveného z inhibitoru a DMSO (konečné koncentrace: 100 μ M až 0,01 μ M) se přidají k 88 μ l katepsinu B (katepsin B z lidských jater (Calbiochem), zředěný na 5 jednotek v 500 μ M pufru). Tato směs byla preinkubována při teplotě okolí (25 °C) po dobu 60 minut a reakce byla potom započata adicí 10 μ l 10 mM Z-Arg-Arg-pNA (v pufru s 10% DMSO). Reakce byla monitorována při 405 nm ve čtečce mikrotitračních destiček po 30 minut. Hodnoty IC_{50} byly potom určeny z maximálních gradientů.

Test kalpainu I a II

Testování inhibičních vlastností inhibitorů kalpainů se provádí v pufru použitím 50 mM tris HCl, pH 7,5; 0,1 M NaCl; 1 mM dithiotreitholu; 0,11 mM $CaCl_2$, fluorogenního kalpainového substrátu Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM rozpuštěno v DMSO, Bachem/Švýcarsko). Lidský μ -kalpain byl izolován z erytrocytů a po provedení několika chromatografických kroků (DEAE-Sepharose, Phenyl-Sepharose, Superdex 200 a Blue Sepharose) byl získán enzym o čistotě větší než 95%, určeno

pomocí analýzy za pomoci SDS-PAGE, Western přenosu a N-terminální sekvenace. Fluorescence produktu štěpení 7-amino-4-methylkumarinu (AMC) byla monitorována pomocí fluorimetru Spex-Fluorolog při $\lambda_{\text{ex}} = 380 \text{ nm}$ a $\lambda_{\text{em}} = 460 \text{ nm}$. V intervalu měření 60 minut bylo štěpení substrátu lineární a autokatalytická aktivita kalpainu byla nízká, pokud byly experimenty prováděny při teplotě 12°C . Inhibitory a kalpainový substrát byly přidány do pokusné dávky jako DMSO roztoky, kde DMSO by nemělo překročit 2% při konečné koncentraci.

Do pokusné dávky bylo přidáno $10 \mu\text{l}$ substrátu (konečných $250 \mu\text{M}$) a potom 10 ml μ -kalpainu (konečných $2 \mu\text{g/ml}$, to jest 18 nM) do 1 ml nádoby, která obsahovala pufr. Kalpainem mediované štěpení substrátu bylo měřeno po 15 - 20 minut. Potom bylo přidáno $10 \mu\text{l}$ inhibitoru ($50 - 100 \mu\text{M}$ roztok v DMSO) a inhibice štěpení byla měřena po dalších 40 minut.

Hodnoty K_i byly určeny pomocí klasické rovnice pro reverzibilní inhibici:

$$K_i = I / (v_o / v_i) - 1;$$

kde

I = koncentrace inhibitoru,

v_o = počáteční rychlost před přidáním inhibitoru;

v_i = reakční rychlost za ekvilibria.

Rychlost byla určována jako $v = \text{uvolňování AMC} / \text{čas}$, to jest výška/čas.

Kalpain je vnitrobuněčná cysteinová proteáza. Inhibitory kalpainů musí projít buněčnou membránou, aby mohly zabránit rozkladu vnitrobuněčných proteinů kalpainem. Některé známé inhibitory kalpainů, jako je například E 64 a leupeptin, procházejí buněčnou membránou s obtížemi a proto vykazují špatné působení v buňkách, ačkoli jsou dobrými inhibitory kalpainů. Cílem je proto nalezení sloučenin, které mají lepší prostup membránou. Pro důkaz schopnosti inhibitorů kalpainů prostupovat membránou byly používány lidské krevní destičky.

Kalpainem mediovaný rozklad tyrosinkinázy pp60src v destičkách

Po aktivaci destiček je tyrosinkináza pp60src štěpena kalpainem. Tento jev byl detailně zkoumán v článku Oda a kol., J. Biol. Chem., 1993, sv. 268, 12603-12608. V tomto kontextu bylo dokázáno, že štěpení pp60src může být zabráněno kalpeptinem, inhibitorem kalpainu. Buněčná účinnost látek podle předloženého vynálezu byla testována způsobem podle této publikace. Čerstvá lidská krev ošetřená citrátem byla centrifugována při 200 g po dobu 15 minut. Plasma bohatá na destičky byla sebrána a zředěna 1:1 destičkovým pufrem (destičkový pufr: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl₂ x 6 H₂O, 0,24 mM NaH₂PO₄ x H₂O, 12 mM NaHCO₃, 5,6 mM glukózy, 1 mM EDTA, pH 7,4). Po centrifugaci a promývání destičkovým pufrem byly destičky upraveny na počet 10⁷ buněk/ml. Izolace lidských destiček byla prováděna při teplotě okolí.

V testované dávce byly izolované destičky (2×10^6) preinkubovány při teplotě 37 °C s různými koncentracemi inhibitorů (rozpuštěných v DMSO) po dobu 5 minut. Destičky byly potom aktivovány 1 μ M ionoforu A23187 a 5 mM CaCl_2 . Po inkubaci po dobu 5 minut byly destičky rychle centrifugovány při rychlosti 13000 otáček za minutu a pelet byl vyjmut v SDS vzorkovém pufru (SDS vzorkový pufr: 20 mM tris-HCl, 5mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 μ g/ml leupeptinu, 10 μ g/ml pepstatinu, 10% glycerolu a 1% SDS). Proteiny byly separovány v 12% gelu a pp60src a jeho produkty štěpení 52 kDa a 47 kDa byly identifikovány pomocí Western přenosu. Použité polyklonální králičí protilátky anti-Cys-src (pp60^{C-src}) byly zakoupeny od společnosti Biomol Feinchemikalien (Hamburg). Tyto primární protilátky byly detekovány použitím HRP-vázaných sekundárních kozích protilátek (Boehringer Mannheim, Německo). Western přenos byl prováděn známými způsoby.

Kvantifikace štěpení pp60src byla prováděna denzitometrií, jako kontrola byly použity neaktivované destičky (kontrola 1: bez štěpení) a destičky ošetřené ionoforem a vápníkem (kontrola 2: odpovídá 100% štěpení). Hodnoty ED_{50} odpovídají koncentraci inhibitoru, při které byla intenzita barvy reakční směsi redukována o 50%.

Glutamátem indukovaná buněčná smrt v kortikálních neuronech

Test byl prováděn podle Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. a Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". J. Neurosci. 1989, 7, 357-368.

Poloviny kortexu byly disektovány z 15 dní starých myších embryí a jednotlivé buňky byly získány enzymatickým způsobem (trypsin). Tyto buňky (gliové a kortikální neurony) byly naočkovány do 24-jamkových destiček. Po třech dnech (lamininem pokryté destičky) nebo sedmi dnech (ornithinem pokryté destičky), se provedlo mitózní ošetření pomocí FDU (5-fluoro-2-deoxyuridin). 15 dní po přípravě buněk byla indukována buněčná smrt adicí glutamátu (15 minut). Po odstranění glutamátu byly přidány inhibitory kalpainů. 24 hodin později bylo určeno poškození buněk pomocí určení laktátdehydrogenázy (LDH) v supernatantu buněčné kultury.

Bylo postulováno, že kalpain také hraje roli v apoptické buněčné smrti (M. K. T. Squier a kol. J. Cell. Physiol. 1994, 159, 229-237; T. Patel a kol. Faseb Journal 1996, 590, 587-597). Proto byla v dalším modelu indukována buněčná smrt vápníkem v přítomnosti vápníkového iontoforu v lidské buněčné linii. Inhibitory kalpainů musí projít do buněk a inhibovat zde kalpain, aby zabránily indukované buněčné smrti.

Vápníkem mediovaná buněčná smrt u NT2 buněk

Buněčná smrt může být v lidské buněčné linii NT2 (Stratagene GmbH) indukována pomocí vápníku v přítomnosti ionoforu A 23187. 10^5 buněk/jamku bylo umístěno na mikrotitrační destičky 20 hodin před experimentem. Po uplynutí této doby byly buňky inkubovány s různými koncentracemi inhibitorů v přítomnosti 2,5 μ M ionoforu a 5 mM vápníku. 0,05 ml XTT (souprava buněčné proliferace II,

Boehringer Mannheim) bylo přidáno do reakční směsi po 5 hodinách. Optická hustota byla určována přibližně 17 hodin později podle instrukce výrobce v přístroji Easy Reader EAR 400 společnosti SLT. Optická hustota, při které polovina buněk zahynula, byla vypočítávána ze dvou kontrol s buňkami bez inhibitorů, které byly inkubovány v nepřítomnosti a přítomnosti ionoforu.

U řady neurologických onemocnění nebo psychologických poruch dochází ke zvýšené glutamátové aktivitě, která vede ke stavům nadměrné stimulace nebo toxických účinků na centrální nervový systém (CNS). Glutamát zprostředkovává své účinky prostřednictvím různých receptorů. Dva z těchto receptorů jsou klasifikovány pomocí specifických agonistů jako NMDA receptor a AMPA receptor. Látky, které zeslabují tyto glutamátem mediované účinky proto mohou být používány pro léčení těchto onemocnění, obzvláště pro terapii neurodegenerativních onemocnění jako je Huntingtonova nemoc a Parkinsonova nemoc, neurotoxické poruchy po hypoxii, anoxii, ischemii a po poškozeních, k jakým dochází po mrtvici a traumatu nebo alternativně jako antiepileptika (viz *Arzneim. Forschung* 1990, 40, 511-514; *TIPS*, 1990, 11, 334-338; *Drugs of the Future* 1989, 14, 1059-1071).

Ochrana proti přílišné cerebrální stimulaci excitačními aminokyselinami (NMDA nebo AMPA antagonismus u myši)

Jako výsledek intracerebrálního podávání excitačních aminokyselin (EAA) se indukuje tak masivní stimulace, že v krátké době vede ke spasmatu a smrti zvířat (myši). Tyto symptomy mohou být inhibovány systemickým, například

intraperitoneálním, podáváním centrálně aktivních sloučenin (EAA antagonisté). Jelikož nadměrná aktivace EAA receptorů centrálního nervového systému hraje důležitou roli v patogenezi různých neurologických poruch, je možno dojít k závěru, že prokázaný EAA antagonismus *in vivo* ukazuje na možnou terapeutickou použitelnost látky proti CNS poruchám tohoto typu. Jako míra účinnosti látky se určuje hodnota ED₅₀, při které 50% zvířat je bez symptomů jako důsledek podání pevné dávky buď NMDA nebo AMPA po předchozím i.p. podávání standardní látky.

Bylo již prokázáno, že inhibitory kalpainů také vykazují ochranné působení proti buněčné smrti indukované EAA v buněčných kulturách (H. Cauer a kol., Brain Research 1993, 607, 354-356; Yu Cheg a A. Y. Sun, Neurochem. Res. 1994, 19, 1557-1564). Inhibitory kalpainů popsané v této přihlášce jsou překvapivě aktivní dokonce proti spasmatům indukovaným *in vivo* (myš) prostřednictvím EAA (například NMDA nebo AMPA) a tím je indikováno možné terapeutické použití při výše uvedených CNS poruchách.

Heterocyklicky substituované amidy I jsou inhibitory cysteinových derivátů jako jsou kalpain I nebo II a katepsin B nebo L a mohou tedy být použity pro kontrolu onemocnění, které souvisí se zvýšenou enzymovou aktivitou kalpainových enzymů nebo katepsinových enzymů. Amidy I podle předloženého vynálezu mohou proto být použity pro léčení neurodegenerativních procesů, ke kterým dochází po ischemii, traumatu, subarachnoidním krvácení a mrtvici a neurodegenerativních onemocněních jako je demence po vícenásobném infarktu, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova

nemoc a epilepsie a dále pro léčení poškození srdce po srdeční ischemii, poškození a reperfúzi po vaskulární okluzi, poškození ledvin po renální ischemii, poškození kosterního svalstva, svalové dystrofii, poškození, ke kterému dochází v důsledku proliferace buněk hladkého svalstva, koronárního vasospasmu, cerebrálního vasospasmu, kataraktech očí, restenóze krevního řečiště po angioplastice. Navíc mohou být amidy I použitelné při chemoterapii nádorů a jejich metastáz a pro léčení onemocnění, u kterých dochází k zvýšeným hladinám interleukinu-1, jako je tomu při zánětech a revmatických poruchách.

Kromě obvyklých farmaceutických doplňkových látek obsahují farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu terapeuticky účinné množství sloučenin obecného vzorce I.

Pro lokální zevní použití například v práscích, mastích nebo sprejích mohou být účinné sloučeniny obsaženy v obvyklých koncentracích. Obecně jsou účinné sloučeniny obsaženy v množství od 0,001 do 1% hmot., výhodně od 0,001 do 0,1% hmot.

V případě vnitřního podávání se přípravky podávají v jednotlivých dávkách. Je podáváno 0,1 až 100 mg v jednotlivé dávce na jeden kilogram tělesné hmotnosti. Přípravek může být podáván denně v jedné nebo dvou dávkách závislejících na povaze a závažnosti poruchy.

V závislosti na požadovaném způsobu podávání obsahují farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu kromě

aktivní sloučeniny obvyklé excipienty a ředidla. Pro lokální zevní použití mohou být používány farmaceutické doplňkové látky jako je ethanol, isopropanol, ethoxylovaný ricínový olej, ethoxylovaný hydrogenovaný ricínový olej, polyakrylová kyseliny, polyethylenglykol, polyethylenglykosteáráť, ethoxylované mastné alkoholy, parafínový olej, žlutá vazelína a tuk z ovčí vlny. Pro vnitřní použití jsou vhodné například laktóza, propylenglykol, ethanol, škrob, talek a polyvinylpyrrolidon.

Dále mohou být použity antioxidanty jako je tokoferol a butylovaný hydroxyanisol stejně tak jako butylovaný hydroxytoluen, činidla pro zlepšení chuti, stabilizátory, emulzifikátory a mazadla.

Látky obsažené v přípravku kromě aktivní sloučeniny a látky pro přípravu farmaceutických produktů musí být toxikologicky přijatelné a slučitelné s aktivní sloučeninou. Farmaceutické přípravky se vyrábějí obvyklým způsobem, například smícháním aktivní sloučeniny s obvyklými excipienty a ředidly.

Farmaceutické přípravky mohou být podávány různými způsoby, například orálně, parenterálně jako intravenózně infúzí, subkutánně, intraperitoneálně a topicky. Je možné použít přípravky ve formě jako jsou tablety, emulze, infúze a injekční roztoky, pasty, masti, gely, krémy, vody, prášky a spreje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) Methyl-2-(4-(pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotínát

3,4 g methyl-chlornikotínátu, 5,5 g uhličitanu draselného, 3,3 g 4-pyridylpiperazinu a na špičku lžičky 18-crown-6 bylo zahříváno při teplotě 100 °C po dobu 5 hodin v 75 ml DMF a potom mícháno při teplotě okolí po dobu 60 hodin. Přebytek uhličitanu draselného byl odfiltrován, filtrát byl koncentrován a reziduum bylo rozděleno mezi vodu a ethylacetát. Po sušení organické fáze nad síranem hořečnatým a koncentraci rozpouštědla bylo získáno 3,9 g (82%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinová

5,6 g meziproductové sloučeniny Ia bylo vloženo do 100 ml THF a zpracováváno při teplotě okolí 1,4 g LiOH v 50 ml vody. Kalný roztok se pročistil přidáním 10 ml MeOH. Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 12 hodin a hydrolyzována použitím ekvimolárního množství 1 M HCl. Reakční směs byla koncentrována do sucha a reziduum bylo vyjmuto ve směsi methanol/toluen. Po odstranění rozpouštědla bylo získáno 8,2 g produktu, který stále obsahoval sůl a který byl použit v následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

8,2 g meziproduktové sloučeniny 1b a 5,2 g triethylaminu bylo vloženo do 200 ml methylenchloridu a 50 ml DMF. Bylo přidáno 5 g síranu sodného a směs byla míchána po dobu 30 minut. Postupně bylo přidáno 2,6 g fenylalaninolu, 2,3 g HOBT a 3,6 g EDC při teplotě 0 °C a směs byla míchána přes noc při teplotě okolí. Reakční směs byla vlita do destilované vody, alkalizována pomocí NaHCO₃, nasycena NaCl a extrahována třikrát 100 ml methylenchloridu. Organické fáze byly promývány dvakrát vodou a sušeny nad síranem hořečnatým. Po koncentraci rozpouštědla bylo získáno 0,61 g (8%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

0,6 g meziproduktové sloučeniny 1c bylo vloženo do 20 ml DMSO v přítomnosti 0,6 g triethylaminu a směs byla zpracovávána 0,9 g komplexu SO₃-pyridin. Byla míchána při teplotě okolí přes noc. Dávka byla vlita do 250 ml destilované vody, alkalizována pomocí NaHCO₃, nasycena NaCl, extrahována 100 ml methylenchloridu a sušena nad síranem hořečnatým. Po koncentraci rozpouštědla bylo reziduum rozpuštěno v THF a hydrochlorid byl precipitován pomocí HCl v dioxanu. Produkt byl podtlakově odfiltrován a promýván několikrát etherem.

Výtěžek: 0,08 g (11%)

MS: $m/e = 488$ (M^+)

Příklad 2

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-methylpiperazin-1-yl)nikotinové

a) Methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)nikotinát

3,4 g methyl-chlornikotinátu, 5,5 g uhličitanu draselného a 2,0 g N-methylpiperazinu bylo ponecháno reagovat v 50 ml DMF analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 3,9 g (82%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-methylpiperazin-1-yl)nikotinová

3,5 g meziproduktové sloučeniny 2a v 100 ml THF bylo ponecháno reagovat při teplotě okolí s 1,1 g LiOH v 50 ml vody a 10 ml MeOH analogicky k Příkladu 1b, bylo získáno 6,1 g produktu, stále obsahujícího sůl, který byl použit v následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-methylpiperazin-1-yl)nikotinové

6,1 g meziproduktové sloučeniny 2b bylo ponecháno reagovat s 2,1 g fenylalaninolu v 100 ml DMF v přítomnosti 2,7 g EDC, 1,9 g HOBT a 5,0 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1c, bylo získáno 1,2 g (23%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-yl)amid kyseliny
2-(4-methylpiperazin-1-yl)nikotinové

1,0 g meziproduktové sloučeniny 2c bylo oxidováno pomocí
1,9 g komplexu SO₃-pyridin v 25 ml DMSO v přítomnosti 1,2
ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,7
g (60%) produktu ve formě hydrochloridu.

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 2,5 (3H), 2,7-3,9 (10H), 4,7 (1H),
6,9-7,9 (6H), 8,1-8,2 (2H), 9,7 (1H), 10,9 (1H) ppm.

Příklad 3

N-(3-fenylpropan-1-yl)amid kyseliny 2-(4-(pyrimid-
2-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) Methyl-2-(4-(pyrimid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotínát

3,4 g methyl-chlornikotínátu, 11,1 g uhličitanu draselného
a 4,7 g dihydrochloridu N-(2-pyrimidyl)piperazinu bylo
ponecháno reagovat v 75 ml DMF analogicky k Příkladu 1a,
bylo získáno 4,6 g (78%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(pyrimid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinová

4,3 g meziproduktové sloučeniny 3a v 100 ml THF bylo
ponecháno reagovat při teplotě okolí s 1,0 g LiOH v 50 ml
vody a 10 ml MeOH analogicky k Příkladu 1b, bylo získáno
6,1 g produktu, stále obsahujícího sůl, který byl použit v
následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pyrimid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinové 3,8 g meziproduktové sloučeniny 3b bylo vloženo do 200 ml methylenchloridu a 50 ml DMF v přítomnosti 4,0 g triethylaminu a 5 g síranu sodného analogicky k Příkladu 1c a zpracováváno postupně 2,0 g fenylalaninolu, 2,7 g EDC a 1,8 g HOBT, bylo získáno 1,5 g (28%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pyrimid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,3 g meziproduktové sloučeniny 3c bylo oxidováno pomocí 1,9 g komplexu SO₃-pyridin v 20 ml DMSO v přítomnosti 1,2 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,7 g (48%) produktu ve formě hydrochloridu.

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 2,9 (1H), 3,2-3,9 (9H), 4,8 (1H), 6,7 (1H), 7,0-7,4 (5H), 7,8 (1H), 8,2 (1H), 8,3 (4H), 9,1 (1H), 9,6 (1H) ppm.

Příklad 4

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)nikotinové

a) Methyl-2-(4-benzylpiperazin-1-yl)nikotinát

3,4 g methyl-2-chlornikotinátu, 5,5 g uhličitanu draselného a 3,5 g N-benzylpiperazinu bylo ponecháno reagovat v 75 ml DMF analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 6,2 g (100%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)nikotinová

6,2 g meziproduktové sloučeniny 4a v 100 ml THF bylo hydrolyzováno použitím 1,4 g LiOH analogicky k Příkladu 1b, bylo získáno 8,70 g produktu, stále obsahujícího sůl, který byl použit v následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)nikotinové

5,6 g meziproduktové sloučeniny 4b bylo vloženo do 200 ml methylenchloridu a 50 ml DMF v přítomnosti 5,7 g triethylaminu a 5 g síranu sodného analogicky k Příkladu 1c, a zpracováváno postupně 2,9 g fenylalaninolu, 2,6 g HOBT a 4,0 g EDC, bylo získáno 1,0 g (12%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)nikotinové

0,9 g meziproduktové sloučeniny 4c bylo oxidováno pomocí 1,2 g komplexu SO₃-pyridin v 20 ml DMSO v přítomnosti 0,8 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,7 g (72%) produktu ve formě hydrochloridu.

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 2,8-3,5 (8H), 3,6 (1H), 3,8 (1H), 4,3 (2H), 4,7 (1H), 6,9-7,8 (12H), 8,3 (1H), 9,1 (1H), 9,7 (1H), 11,7 (2H) ppm.

Příklad 5

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) Methyl-2-(4-(pikol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotínát

2,6 g methyl-2-chlornikotínátu bylo ponecháno reagovat s 2,7 g 2-pikolylpiperazinu v 50 ml DMF v přítomnosti 4,2 g uhličitanu draselného analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 1,7 g (36%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(pikol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinová

1,7 g meziproductové sloučeniny 5a bylo zahříváno na teplotu 80 °C s 20 ml 2M NaOH po dobu 1 hodiny. Jakmile byl všečen výchozí materiál rozpuštěn, reakční směs byla koncentrována, reziduum bylo zpracováno 15 ml 4M HCl roztoku v dioxanu a, po odstranění dioxanu, reziduum bylo vyjmuto v methanolu a precipitát byl odfiltrován. Filtrát byl zpracováván methylenchloridem, sušen nad síranem sodným, filtrován a koncentrován, bylo získáno 2,9 g produktu, stále obsahujícího sůl, který byl použit v následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

3,0 g meziproductové sloučeniny 5b bylo vloženo do 50 ml methylenchloridu a 4 ml DMF v přítomnosti 4,5 ml triethylaminu, zpracováváno postupně 0,8 g fenylalaninolu,

0,7 g HOBT a 1,2 g EDC a mícháno při teplotě okolí po dobu 12 hodin. Reakční směs byla filtrována přes tenkou vrstvu silikagelu, filtrát byl alkalizován použitím 2M NaOH a organická fáze byla odseparována. Organická fáze byla extrahována 1 H HCl roztokem a vodná fáze byla neutralizována pomocí NaOH a extrahována methylenchloridem. Spojené organické fáze byly sušeny nad síranem hořečnatým, odfiltrovány a koncentrovány, bylo získáno 1,3 g (56%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,3 g meziproduktové sloučeniny 5c bylo oxidováno pomocí 2,6 g komplexu SO₃-pyridin v 30 ml methylenchloridu a 4 ml DMSO v přítomnosti 3,7 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1d. Produkt precipitoval jako hydrochlorid, bylo získáno 0,3 g (23%) produktu ve formě hydrochloridu.

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 3,0-3,8 (10H), 4,5 (3H), 7,0-7,3 (4H), 7,4 (3H), 7,7 (2H), 8,0 (2H), 8,4 (1H), 8,7 (1H), 9,6 (1H) ppm.

Příklad 6

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) Methyl-2-(4-(pikol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotínát

03.11.00

2,6 g methyl-2-chlornikotinátu bylo ponecháno reagovat s 2,7 g 3-pikolylpiperazinu v 50 ml DMF v přítomnosti 4,2 g uhličitanu draselného analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 1,2 g (25%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(pikol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotinová

1,2 g meziproduktové sloučeniny 6a bylo hydrolyzováno při teplotě 80 °C použitím 20 ml 2M NaOH analogicky k Příkladu 5b, bylo získáno 2,2 g produktu, stále obsahujícího sůl, který byl použit v následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotinové 2,2 g meziproduktové sloučeniny 6b bylo rozpuštěn v 50 ml methylenchloridu a 4 ml DMF v přítomnosti 4 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 5c a zpracováváno postupně 0,6 g fenylalaninolu, 0,5 g HOBT a 0,9 g EDC, bylo získáno 1,7 g (42%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,7 g meziproduktové sloučeniny 6c bylo oxidováno pomocí 4,1 g komplexu SO₃-pyridin v 6 ml DMSO a 30 ml methylenchloridu v přítomnosti 6,1 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1d. Produkt precipitoval jako hydrochlorid, bylo získáno 0,6 g (32%) produktu.

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 3,0-3,6 (10H), 4,5 (3H), 7,0-7,5 (7H), 8,0 (1H), 8,2 (1H), 8,4 (1H), 8,8 (1H), 9,0 (1H), 9,2 (1H), 9,6 (1H) ppm.

Příklad 7

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) Methyl-2-(4-(pikol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotínát

3,7 g methyl-2-chlornikotínátu bylo ponecháno reagovat s 2,5 g 4-pikol-4-ylpiperazinu v 50 ml DMF v přítomnosti 4,0 g uhličitanu draselného analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 2,9 g (62%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(pikol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinová

2,9 g meziproduktové sloučeniny 7a bylo hydrolyzováno při teplotě 60 °C použitím 20 ml 2M NaOH analogicky k Příkladu 5b, bylo získáno 3,4 g produktu, stále obsahujícího sůl, který byl použit v následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

3,4 g meziproduktové sloučeniny 7b bylo vloženo do 30 ml methylenchloridu v přítomnosti 4 ml triethylaminu a molekulárního síta analogicky k Příkladu 5c a zpracováváno postupně 1,4 g fenylalaninolu, 1,1 g HOBT a 2,0 g EDC, bylo získáno 3,6 g (95%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

3,6 g meziproduktové sloučeniny 7c bylo oxidováno pomocí 4,4 g komplexu SO_3 -pyridin v 11 ml DMSO a 80 ml methylenchloridu v přítomnosti 6 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,9 g (25%) produktu ve formě hydrochloridu.

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ = 2,7-3,9 (10H), 4,3-4,6 (3H), 7,0 (1H), 7,1-7,3 (3H), 7,4 (1H), 7,8 -8,0 (2H), 8,3 (3H), 9,0 (3H), 9,7 (1H) ppm.

Příklad 8

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylhomopiperazin-1-yl)nikotinové

a) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-Chlornikotinové

10,0 g kyseliny chlornikotinové bylo ponecháno reagovat s 9,7 g fenylalaninolu v 250 ml CH_2Cl_2 v přítomnosti 13,0 g EDC, 2,9 g HOBT a 9,6 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1c, bylo získáno 17,3 g (94%) produktu.

b) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylhomopiperazin-1-yl)nikotinové

5,0 g meziproduktové sloučeniny 8a bylo zpracováváno 3,3 g benzylhomopiperazinu, 4,8 g uhličitanu draselného a na špičku lžičky 18-crown-6 v 70 ml DMF a směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Reakční směs byla

vlita do vody a extrahována etherem. Spojené organické extrakty byly promývány roztokem NaCl, sušeny nad síranem hořečnatým a koncentrovány. Po MPLC čištění bylo získáno 1,0 g (13%) produktu.

c) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylhomopiperazin-1-yl)nikotinové

1,0 g meziproduktové sloučeniny 8b bylo oxidováno pomocí 0,7 g komplexu SO₃-pyridin v 20 ml DMSO v přítomnosti 0,9 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,5 g (50%) produktu ve formě volné báze.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,8 (2H), 2,6 (2H), 2,7 (2H), 3,2 (2H), 3,3 (2H), 3,4 (2H), 3,6 (2H), 4,9 (1H), 6,8 (1H), 7,1-7,3 (11H), 7,9 (1H), 8,3 (1H), 9,7 (1H) ppm.

Příklad 9

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

a) Methyl-2-(4-(pikol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinát

2,4 g methyl-2-chlornikotinátu bylo ponecháno reagovat s 2,7 g 2-pikolyhlhomopiperazinu v přítomnosti 3,8 g uhličitanu draselného v 50 ml DMF analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 3,7 g (81%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(pikol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinová

3,7 g meziproduktové sloučeniny 9a bylo hydrolyzováno použitím 30 ml 5M NaOH při teplotě 80 °C v 10 ml THF analogicky k Příkladu 1b, bylo získáno 3,0 g (86%) produktu.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

3,0 g meziproduktové sloučeniny 9b bylo rozpuštěno v 60 ml methylenchloridu v přítomnosti 1,5 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1c a roztok byl zpracováván postupně 1,5 g fenylalaninolu, 0,4 g HOBT a 2,0 g EDC, bylo získáno 2,7 g (62%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

2,7 g meziproduktové sloučeniny 9c bylo oxidováno pomocí 2,9 g komplexu SO₃-pyridin v přítomnosti 2,4 g triethylaminu v 10 ml DMSO analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 2,2 g (83%) produktu ve formě volné báze.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,8 (2H), 3,3-3,5 (8H), 3,7 (2H), 4,6 (1H), 6,7 (1H), 7,1-7,3 (2H), 7,4 (3H), 7,7 (2H), 8,1 (2H), 8,5 (2H), 9,6 (1H) ppm.

Příklad 10

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

a) Methyl-2-(4-(pikol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinát

2,4 g methyl-2-chlornikotinátu bylo ponecháno reagovat s 2,6 g 4-pikolyhlhomopiperazin v přítomnosti 3,8 g uhličitanu draselného v 50 ml DMF analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 3,9 g (88%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(pikol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinová

3,9 g meziproductové sloučeniny 10a bylo hydrolyzováno při teplotě 80 °C použitím 40 ml 5M NaOH v 20 ml THF analogicky k Příkladu 1b, bylo získáno 2,7 g (70%) produktu.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

2,6 g meziproductové sloučeniny 10b bylo rozpuštěno v 60 ml methylenchloridu v přítomnosti 1,7 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1c a roztok byl zpracováván postupně 1,3 g fenylalaninolu, 0,4 g HOBT a 1,7 g EDC, bylo získáno 1,7 g (46%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(pikol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

1,7 g meziproductové sloučeniny 10c bylo oxidováno pomocí 1,8 g komplexu SO₃-pyridin v přítomnosti 1,6 g triethylaminu v 20 ml DMSO analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 1,5 g (44%) produktu ve formě volné báze.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1,9$ (2H), 2,6-2,8 (4H), 3,1-3,8 (8H), 4,7 (1H), 6,8 (1H), 7,0-7,4 (5H), 8,0 (1H), 8,2-8,3 (2H), 8,4-8,7 (4H), 9,8 (1H) ppm.

Příklad 11

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(2-pyrid-2-yl)-1-ethyl)piperazin-1-yl)-nikotinové

Methyl-2-(4-(2-pyrid-2-yl)-1-ethyl)piperazin-1-yl)nikotínát

3,3 g methyl-2-chlornikotínátu bylo ponecháno reagovat v přítomnosti 4,3 g uhličitanu draselného s 3,0 g N-(2-(pyrid-2-yl)ethyl)piperazinu v 20 ml butanolu analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 3,8 g (72%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(2-pyrid-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl)nikotinová

3,8 g meziproduktové sloučeniny 11a bylo hydrolyzováno analogicky k Příkladu 5b po dobu 1 hodin při teplotě 60 °C použitím 20 ml 2M NaOH, bylo získáno 3,6 g produktu, stále obsahujícího sůl, který byl použit v následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(2-pyrid-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl)-nikotinové

3,6 g meziproduktové sloučeniny 11b bylo vloženo do 50 ml methylenchloridu a 4 ml DMF v přítomnosti 5,1 ml triethylaminu a molekulárního síta analogicky k Příkladu

5c, a zpracováván postupně 1,7 g fenylalaninolu, 1,4 g HOBT a 2,5 g EDC, bylo získáno 4,6 g (95%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(2-pyrid-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl)nikotinové

4,6 g meziproduktové sloučeniny 11c bylo oxidováno pomocí 3,5 g komplexu SO₃-pyridin v 30 ml methylenchloridu a 15 ml DMSO v přítomnosti 7,6 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1d. Produkt precipitoval jako hydrochlorid, bylo získáno 0,9 g (20%) produktu ve formě hydrochloridu.

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 3,0-3,4 (8H), 3,4-3,7 (4H), 3,9-4,4 (3H), 7,1-7,5 (5H), 7,8 (2H), 7,9 (2H), 8,4 (3H), 8,8 (2H), 9,7 (1H) ppm.

Příklad 12

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové 3,0 g
meziproduktové sloučeniny 8a bylo ponecháno reagovat v 70 ml DMF s 2,9 g N-(2-methoxybenzyl)piperazinu analogicky k Příkladu 8b v přítomnosti 5,7 g uhličitanu draselného a na špičku lžičky 18-crown-6, bylo získáno 1,3 g (27%) produktu.

b) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,2 g meziproduktové sloučeniny 12a bylo oxidováno pomocí 1,2 g komplexu SO₃-pyridin v 20 ml DMSO v přítomnosti 1,1 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,7 g (58%) produktu ve formě volné báze.

MS: m/e = 458 (M⁺)

Příklad 13

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(3,4-dioxomethylenebenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(3,4-dioxomethylenebenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

3,0 g meziproduktové sloučeniny 8a bylo ponecháno reagovat s 70 ml DMF 2,3 g N-(3,4-dioxomethylenebenzyl)piperazinu analogicky k Příkladu 8b v přítomnosti 2,9 g uhličitanu draselného a na špičku lžičky 18-crown-6, bylo získáno 1,3 g (27%) produktu.

b) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(3,4-dioxomethylenebenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

0,6 g meziproduktové sloučeniny 13a bylo oxidováno pomocí 0,6 g komplexu SO₃-pyridin v 20 ml DMSO v přítomnosti 0,5 g triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,3 g (55%) produktu ve formě volné báze.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2,3 (2H), 2,4 (2H), 3,0-3,2 (4H), 3,3-3,4 (4H), 4,9 (1H), 5,9 (2H), 6,7 (2H), 6,8 (1H), 7,1-7,3 (7H), 8,4 (2H), 9,8 (1H) ppm.

Příklad 14

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl) amid kyseliny
2-(4-(1-piperidiny)l)piperidin-1-yl) nikotinové

a) Methyl-2-(4-(1-piperidiny)l)piperidin-1-yl)nikotinát

3,4 g methyl-2-chlornikotinátu bylo ponecháno reagovat s 3,4 g 4-piperidinopideridinu v 75 ml DMF v přítomnosti 5,5 g uhličitanu draselného a na špičku lžičky 18-crown-6 analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 5,9 g (97%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(1-piperidiny)l)piperidin-1-yl)nikotinová

5,5 g meziproduktové sloučeniny 14a v 100 ml THF bylo ponecháno reagovat s 1,3 g LiOH v 50 ml vody a 10 ml MeOH analogicky k Příkladu 1b, bylo získáno 8,1 g produktu, stále obsahujícího sůl, který byl použit přímo v následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(1-piperidiny)l)piperidin-1-yl)nikotinové

7,1 g meziproduktové sloučeniny 14b bylo vloženo do 200 ml methylenchloridu a 50 ml DMF v přítomnosti 5,2 g triethylaminu a 5 g síranu sodného analogicky k Příkladu 1c

a zpracováváno postupně 2,6 g fenylalaninolu, 2,3 g HOBT a 3-6 g EDC, bylo získáno 0,7 g (10%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(1-piperidiny)l)piperidin-1-yl)nikotinové

0,6 g meziproduktové sloučeniny 14c bylo oxidováno pomocí 1,0 g komplexu SO_3 -pyridin v přítomnosti 0,6 g triethylaminu v 20 ml DMSO analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,1 g (19%) produktu ve formě volné báze.

MS: $m/e = 420$ (M^+)

Příklad 15

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(4-N,N-dimethylamino)benzylhomopiperazin-1-yl)nikotinové

a) Ethyl-2-(homopiperazin-1-yl)nikotínát

10,0 g ethyl-2-chlornikotínátu byly zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin s 21,6 g homopiperazin v 150 ml ethanolu. Po odstranění rozpouštědla bylo reziduum rozděleno mezi roztok NaCl a ethylacetát a vodná fáze byla extrahována několikrát ethylacetátem. Spojené organické fáze byly sušeny nad síranem hořečnatým a koncentrovány, bylo získáno 11,1 g (83%) produktu.

b) Ethyl-2-(4-(4-N,N-dimethylaminobenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotínát

2,0 g meziproduktové sloučeniny 18a a 1,3 g 4-N,N-dimethylaminobenzaldehydu bylo vloženo do 40 ml ethanolu a zpracováváno při teplotě okolí 1,1 ml komplexu boran-pyridin. Směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 18 hodin. Po odstranění rozpouštědla bylo reziduum rozděleno mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze byla extrahována 2N HCl a vodná fáze byla promývána dvakrát ethylacetátem a alkalizována 2N NaOH. Produkt byl extrahován ethylacetátem a spojené ethylacetátové extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým a koncentrovány, bylo získáno 2,9 g (93%) produktu.

c) Kyselina 2-(4-(4-N,N-dimethylaminobenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinová

2,8 g meziproduktové sloučeniny 18b bylo zahříváno při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin s 30 ml 5N NaOH v 30 ml MeOH. Po koncentraci rozpouštědla byla směs neutralizována pomocí koncentrované HCl, vysolena použitím EtOH a triethylaminu, sůl byla odfiltrována a filtrát byl koncentrován, bylo získáno 2,5 g (100%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(4-N,N-dimethylaminobenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

2,3 g meziproduktové sloučeniny 18c bylo rozpuštěno v 50 ml methylenchloridu a zpracováváno postupně 0,8 g triethylaminu, 0,6 g fenylalaninolu, 0,2 g HOBT a 0,8 g EDC. Směs byl míchán při teplotě okolí po dobu 5 hodin na molekulárním sítu. Reakční směs byla promýván vodou a 2N NaOH a produkt byl extrahován pomocí 1N HCl. Vodná fáze

byla promývána ethylacetátem a pH bylo upraveno na hodnotu 9 použitím 2N NaOH. Produkt byl extrahován ethylacetátem. Spojené organické fáze byly sušeny nad síranem hořečnatým a koncentrovány, bylo získáno 1,2 g (69%) produktu.

e) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(4-N,N-dimethylaminobenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

1,2 g meziprojektu 18d bylo mícháno na molekulárním sítu s 1,2 g komplexu SO₃-pyridin v přítomnosti 1,0 g triethylaminu a 2 ml DMSO v 40 ml methylenchloridu. Reakční směs byla zředěna methylenchloridem, promývána třikrát pomocí NaCl, sušena nad síranem hořečnatým a koncentrována, bylo získáno 1,1 g (97%) produktu.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,8 (2H), 3,0 (6H), 3,1 (4H), 3,2 (4H), 3,4 (2H), 4,4 (2H), 4,8 (1H), 6,6 (3H), 6,8 (1H), 7,2 (5H), 8,0 (1H), 8,2 (1H), 8,7 (1H), 9,8 (1H) ppm.

Příklad 16

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) Ethyl-2-(piperazin-1-yl)nikotinát

10,0 g ethyl-2-chlornikotinátu bylo ponecháno reagovat s 27,8 g piperazinu v 400 ml ethanolu analogicky k Příkladu 18a, bylo získáno 6,9 g (54%) produktu.

b) Ethyl-2-(4-(2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinát

1,0 g meziproduktové sloučeniny 19a bylo ponecháno reagovat s 2-fluorbenzaldehydem a 0,5 g komplexu boran-pyridin v 40 ml ethanolu analogicky k Příkladu 18b, bylo získáno 1,2 g (39%) produktu.

c) Kyselina 2-(4-(2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinová

1,2 g meziproduktové sloučeniny 19b bylo rozpuštěno v 15 ml methanolu a hydrolyzováno použitím 30 ml 5N NaOH analogicky k Příkladu 18c, bylo získáno 0,7 g (63%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

0,7 g meziproduktové sloučeniny 19c bylo vloženo do 50 ml methylenchloridu v přítomnosti 0,5 g triethylaminu analogicky k Příkladu 18d a zpracováváno postupně 0,3 g fenylalaninolu, 0,5 g EDC a 0,1 g HOBT, bylo získáno 0,5 g (48%) produktu.

e) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

0,5 g meziproduktové sloučeniny 19d bylo oxidováno pomocí 0,5 g komplexu SO₃-pyridin v 40 ml methylenchloridu a 1 ml DMSO v přítomnosti 0,4 g triethylaminu analogicky k Příkladu 18e, bylo získáno 0,5 g (100%) produktu.

MS: m/e = 446 (M⁺)

Příklad 17

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-fenylpiperazin-1-yl)nikotinové

a) Ethyl-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)nikotinát

2,0 g ethyl-2-chlornikotinátu bylo ponecháno reagovat při teplotě 80 °C po dobu 2,5 hodin s 1,8 g fenylpiperazinu v přítomnosti 2,5 g uhličitanu draselného a na špičku lžičky 18-crown-6 v 40 ml butanolu analogicky k Příkladu 1a, bylo získáno 1,2 g (35%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-fenylpiperazin-1-yl)nikotinová

1,2 g meziproduktové sloučeniny 20a bylo hydrolyzováno použitím 30 ml 5M NaOH v 30 ml methanolu analogicky k Příkladu 18c, bylo získáno 1,8 g surového produktu, který byl použit v následující etapě bez dalšího čištění.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-fenylpiperazin-1-yl)nikotinové

1,8 g meziproduktové sloučeniny 20b bylo vloženo do 50 ml methylenchloridu v přítomnosti 0,8 g triethylaminu analogicky k Příkladu 18d a zpracováváno postupně 0,6 g fenylalaninolu, 0,8 g EDC a 0,2 g HOBT, bylo získáno 1,1 g (72%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-fenylpiperazin-1-yl)nikotinové

1,1 g meziproduktové sloučeniny 20c bylo oxidováno pomocí 1,2 g komplexu SO₃-pyridin v 40 ml methylenchloridu a 2 ml DMSO v přítomnosti 1,1 g triethylaminu analogicky k Příkladu 18e, bylo získáno 0,8 g (72%) produktu.

MS: m/e = 414 (M⁺)

Příklad 18

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(pikol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

a) N-(1-karbamoyl-1-ol-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(pikol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

1,8 g meziproduktové sloučeniny 9b bylo vloženo do 50 ml methylenchloridu v přítomnosti 1,9 g triethylaminu analogicky k Příkladu 18d a zpracováváno postupně 1,1 g hydrochloridu 3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyramidu, 1,2 g EDC a 0,3 g HOBT, bylo získáno 0,5 g (18%) produktu.

b) N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(pikol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

0,5 g meziproduktové sloučeniny 21a bylo oxidováno pomocí 0,4 g komplexu SO₃-pyridin v 40 ml methylenchloridu a 2,5 ml DMSO v přítomnosti 0,4 g triethylaminu analogicky k Příkladu 18e, bylo získáno 0,2 g (54%) produktu.

MS: m/e = 486 (M⁺)

Příklad 19

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) Ethyl-2-(4-(4-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinát

2,0 g meziproduktové sloučeniny 19a bylo ponecháno reagovat s 6,0 ml anisaldehydu a 1,1 ml komplexu boran-pyridin v 40 ml ethanolu analogicky k Příkladu 18b, bylo získáno 3,0 g (94%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(4-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinová

1,5 g meziproduktové sloučeniny 22a bylo hydrolyzováno použitím 25 ml 5M NaOH v 10 ml methanolu analogicky k Příkladu 18c, bylo získáno 1,6 g (61%) produktu.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,0 g meziproduktové sloučeniny 22b bylo vloženo do 50 ml methylenchloridu v přítomnosti 1,4 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 18d a zpracováván postupně 0,5 g fenylalaninolu, 0,8 g EDC a 0,5 g HOBt, bylo získáno 1,2 g (88%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,2 g meziproduktové sloučeniny 22c bylo oxidováno pomocí 3,0 g komplexu SO₃-pyridin v 50 ml methylenchloridu v 3,5 ml DMSO v přítomnosti 2,1 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 18e, bylo získáno 0,5 g (46%) produktu.

MS: m/e = 458 (M⁺)

Příklad 20

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

a) Ethyl-2-(4-(4-methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotínát

2,5 g meziproduktové sloučeniny 18a bylo ponecháno reagovat s 1,4 ml anisaldehydu a 1,3 ml komplexu boran-pyridin v 30 ml ethanolu analogicky k Příkladu 18b, bylo získáno 3,6 g (98%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(4-methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinová

3,6 g meziproduktové sloučeniny 23a bylo hydrolyzováno použitím 20 ml 5M NaOH v 10 ml methanolu analogicky k Příkladu 18c, bylo získáno 2,9 g (87%) produktu.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

1,3 g meziproduktové sloučeniny 23b bylo vloženo do 50 ml methylenchloridu v přítomnosti 1,75 g triethylaminu

analogicky k Příkladu 18d a zpracováváno postupně 0,6 g fenylalaninolu, 0,9 g EDC a 0,6 g HOBT, bylo získáno 1,3 g (69%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

1,2 g meziproduktové sloučeniny 23c bylo oxidováno pomocí 3,0 g komplexu SO₃-pyridin v 50 ml methylenchloridu a 3,5 ml DMSO v přítomnosti 2,1 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 18e, bylo získáno 0,6 g (46%) produktu.

MS: m/e = 472 (M⁺)

Příklad 21

N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(4-n-butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) Ethyl-2-(4-(4-n-butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinát

2,4 g meziproduktové sloučeniny 19a bylo ponecháno reagovat s 2,1 ml 4-butoxybenzaldehydu a 1,3 ml komplexu boran-pyridin v 30 ml ethanolu analogicky k Příkladu 18b, bylo získáno 3,5 g (89%) produktu.

b) Kyselina 2-(4-(4-n-butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinová

3,5 g meziproduktové sloučeniny 24a bylo hydrolyzováno použitím 15 ml 5M NaOH v 30 ml methanolu analogicky k Příkladu 18c, bylo získáno 3,2 g (97%) produktu.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(4-n-butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,5 g meziproduktové sloučeniny 24b bylo vloženo do 50 ml methylenchloridu v přítomnosti 1,9 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 18d a zpracováváno postupně 0,7 g fenylalaninolu, 1,0 g EDC a 0,7 g HOBt, bylo získáno 1,3 g (62%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(4-n-butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,3 g meziproduktové sloučeniny 24c bylo oxidováno pomocí 2,0 g komplexu SO₃-pyridin v 40 ml methylenchloridu a 3,5 ml DMSO v přítomnosti 2,1 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 18e, bylo získáno 0,8 g (52%) produktu.

MS: m/e = 500 (M⁺)

Příklad 22

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoové

a) Kyselina 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoová

1,5 g 3-benzylpiperazin-1-ylbenzonitrilu bylo zahříváno na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin v 14 ml koncentrované HCl. Po ochlazení na teplotu okolí precipitovalo 1,7 g (100%) produktu, který byl podtlakově odfiltrován a promýván důkladně vodou.

b) N-(1-karbamoyl-1-ol-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
3-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoové

1,5 g meziproductové sloučeniny 26a bylo vloženo do 50 ml DMF analogicky k Příkladu 1c v přítomnosti 2,9 ml triethylaminu a zpracováváno postupně 0,7 g HOBT, 1,2 g hydrochloridu 3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyramidu a 1,1 g EDC, bylo získáno 1,7 g (71%) produktu.

c) N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
3-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoové

1,5 g meziproductové sloučeniny 26b bylo rozpuštěno v 30 ml DMSO a oxidováno pomocí 1,5 g komplexu SO₃-pyridin v přítomnosti 2 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,5 g (33%) produktu.

MS: m/e = 470 (M⁺)

Příklad 23

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-naftylmethyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)nikotinové

13 g kyseliny 2-(4-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)nikotinové bylo rozpuštěno v 150 ml methylenchloridu a 14,7 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1c a zpracováváno postupně 6,4 g fenylalaninolu, 1,9 g HOBt a 8,11 g EDC, bylo získáno 16,7 g (90%) produktu.

b) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-(piperazin-1-yl)nikotinové

16,7 g meziproductové sloučeniny 27a bylo rozpuštěno v 300 ml methylenchloridu a zpracováváno 30 ml koncentrované kyseliny trifluorooctové. Směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 1,5 hodin. Reakční směs byla vlita do ledové vody, alkalizována a produkt byl extrahován methylenchloridem. Spojené organické fáze byly sušeny nad síranem hořečnatým a koncentrovány, bylo získáno 12,8 g (98%) produktu.

c) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-naftylmethyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,9 g meziproductové sloučeniny 27b bylo vloženo do 75 ml ethanolu a zpracováváno 1,3 g 2- α -brommethylnaftalenu a 0,8 g uhličitanu draselného. Směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 18 hodin. Reakční směs byla koncentrována, reziduum bylo rozděleno mezi ethylacetát a vodu a organická fáze byla sušena nad síranem hořečnatým a koncentrována, bylo získáno 2,3 g (86%) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-naftylmethyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,5 g meziproduktové sloučeniny 27c bylo oxidováno pomocí
1,5 g komplexu SO₃-pyridin v 25 ml DMSO v přítomnosti 1,7
ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,9
g (59%) produktu.

MS: m/e = 478 (M⁺)

Příklad 24

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-tolyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-tolyl)piperazin-1-yl)nikotinové

2,0 g meziproduktové sloučeniny 27 bylo vloženo do 100 ml
ethanolu analogicky k Příkladu 27c a zpracováváno 1,1 g
2-(brommethyl)toluenu a 0,8 g uhličitanu draselného, bylo
získáno 1,6 g (62%) produktu.

b) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(2-tolyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,4 g meziproduktové sloučeniny 28a bylo oxidováno pomocí
1,0 g komplexu SO₃-pyridin v 25 ml DMSO v přítomnosti 1,7
ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,7
g (48%) produktu.

MS: $m/e = 460$ ($M^+ + H_2O$)

Příklad 25

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(3-tolyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(3-tolyl)piperazin-1-yl)nikotinové

2,0 g meziproductové sloučeniny 29b bylo vloženo do 80 ml ethanolu analogicky k Příkladu 27c a zpracováváno 1,1 g 3-(brommethyl)toluenu a 0,8 g uhličitanu draselného, bylo získáno 1,8 g (70%) produktu.

b) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(3-tolyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,6 g meziproductové sloučeniny 29a bylo oxidováno pomocí 1,2 g komplexu SO_3 -pyridin v 25 ml DMSO v přítomnosti 2,0 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,4 g (26%) produktu.

MS: $m/e = 442$ (M^+)

Příklad 26

N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-tolyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-tolyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,6 g meziproduktové sloučeniny 27b bylo vloženo do 80 ml ethanolu analogicky k Příkladu 27c a zpracováván 1,1 g 4-(brommethyl)toluenu a 0,8 g uhličitanu draselného, bylo získáno 1,8 g (69%) produktu.

b) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-tolyl)piperazin-1-yl)nikotinové

1,6 g meziproduktové sloučeniny 30a bylo oxidováno pomocí 1,2 g komplexu SO₃-pyridin v 25 ml DMSO v přítomnosti 2,0 ml triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,7 g (46%) produktu.

MS: m/e = 460 (M⁺ + H₂O)

Příklad 27

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-methoxykarbonylbenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

a) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-methoxykarbonylbenzyl)piperazin-1-yl)nikotinové

2,5 g meziproduktové sloučeniny 27b bylo vloženo do 100 ml ethanolu analogicky k Příkladu 27c a zpracováváno 1,7 g methyl-brommethylbenzoátu a 1,0 g uhličitanu draselného, bylo získáno 1,9 g (54%) produktu.

b) N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(4-methoxykarbonylbenzylpiperazin-1-yl)nikotinové

0,9 g meziproduktové sloučeniny 31a bylo oxidováno pomocí
0,6 g komplexu SO₃-pyridin v 5 ml DMSO v přítomnosti 1,0 ml
triethylaminu analogicky k Příkladu 1d, bylo získáno 0,1 g
(15%) produktu.

MS: m/e = 485 (M⁺-1)

Následující příklady byly syntetizovány analogicky k
Příkladům 1-27:

Příklad 28

N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny 2-(4-pikol-
3-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

MS: m/e = 443 (M⁺)

Příklad 29

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)nikotinové, dihydrochlorid

MS: m/e = 471 (M⁺)

Příklad 30

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoové

MS: $m/e = 470$ (M^+)

Příklad 31

N-(1-karbamoyl-1-oxohexan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)nikotinové

MS: $m/e = 437$ (M^+)

Příklad 32

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-4-karboxylové

MS: $m/e = 428$ (M^+)

Příklad 33

N-(N-(2-piperidin-1-yl-1-ethyl)-1-karbamoyl-1-oxo-
3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 2-(4-benzylpiperazin-
1-yl)nikotinové

MS: $m/e = 582$ (M^+)

Příklad 34

N-(N-(2-piperidin-1-yl-1-ethyl)-1-karbamoyl-1-oxo-
3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 2-(4-benzylpiperazin-
1-yl)nikotinové

MS: m/e = 584 (M^+)

Příklad 35

N-(N-(2-pyrid-2-yl-1-ethyl)-1-karbamoyl-1-oxo-
3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 2-(4-benzylpiperazin-
1-yl)nikotinové

MS: m/e = 576 (M^+)

Příklad 36

N-(3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-propyl)-1-karbamoyl-1-oxo-
3-fenylpropan-2-yl)-amid kyseliny 2-(4-benzylpiperazin-
1-yl)nikotinové

MS: m/e = 611 (M^+)

Příklad 37

N-(N-(3-(N,N-diethylamino-1-propyl)-1-karbamoyl-1-oxo-
3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 2-(4-benzylpiperazin-
1-yl)nikotinové

MS: m/e = 584 (M^+)

Příklad 38

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-((3-N,N-
dimethylaminomethylpyrid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinové x
kyselina trifumarová

MS: $m/e = 500$ ($M^+ + 1$)

Příklad 39

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-fenylpiperazin-1-yl)benzoové

MS: $m/e = 456$ (M^+)

Příklad 40

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
5-nitro-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)benzoové

MS: $m/e = 501$ (M^+)

Příklad 41

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-5-nitrobenzoové

MS: $m/e = 515$ (M^+)

Příklad 42

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(3-fenylpyrrolidin-1-yl)nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): $\delta = 2,0-2,7$ (2H); 3,0 (1H); 3,3-4,0 (6H);
5,9 (1H); 6,9 (1H), 7,0-7,4 (10H) a 7,9 (2H) ppm.

Příklad 43

N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(4-(N,N-dimethylamino)benzylpiperazin-1-yl))nikotinové

MS: m/e = 471

Příklad 44

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 2-(4-(3-(2-(N,N-diethylamino)-1-ethylpyrid-2-yl)piperazin-1-yl))-nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ (Methanol- D_4): δ = 1,4 (6H); 3,0-4,0 (17H); 4,5 (2H); 7,0-7,5 (7H); 8,0-9,0 (5H).

Příklad 45

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)nikotinové

MS: m/e = 471

Příklad 46

N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny 2-(4-pyrid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

MS: m/e = 415

Příklad 47

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(pyrid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ = 2,9-4,1 (10H); 5,5 (1H); 6,7-8,2
(14H); 9,1 (1H)

Příklad 48

N-(pentan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-(4-benzylpiperazin-
1-yl)nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,0-2,0 (7H); 2,7-3,8 (8H); 4,8 (1H);
7,3-8,4 (8H); 9,7 (2H).

Příklad 49

N-(3-(indol-3-yl)propan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,0-3,5 (12H); 5,0 (1H); 7,3-8,0 (13H);
8,4 (2H); 9,6-9,8 (2H).

Příklad 50

N-(3-(indol-3-yl)propan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-(pikol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,7 (2H); 2,6-3,7 (12H); 5,0 (1H);
6,8-8,6 (14H); 9,8 (1H).

Příklad 51

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-4-karboxylové

MS: m/e = 471

Příklad 52

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny
2-(4-methylpiperazin-1-yl)chinolin-4-karboxylové

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 2,8$ (1H); 3,0 (3H); 3,2-4,5 (9H); 6,7-7,8 (10H)

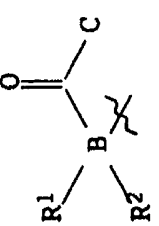
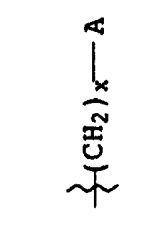
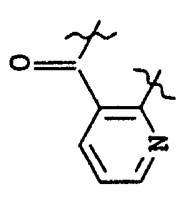
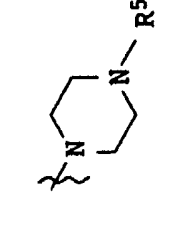
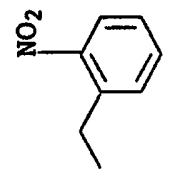
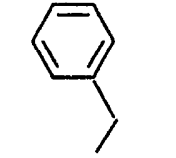
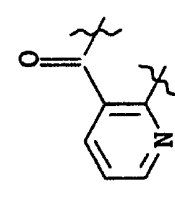
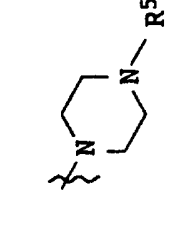
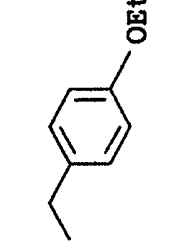
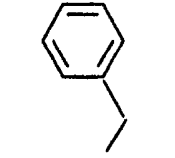
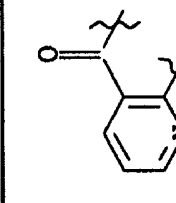
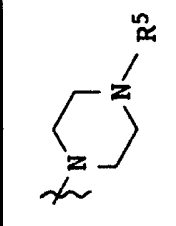
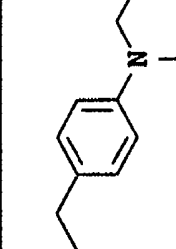
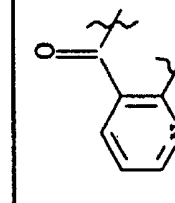
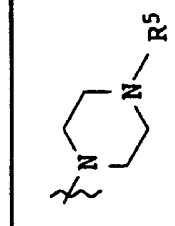
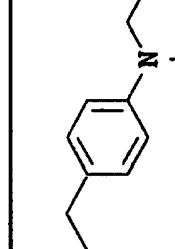
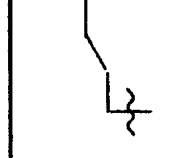
Příklad 53

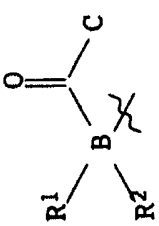
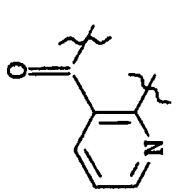
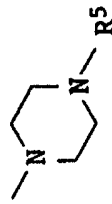
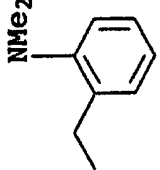
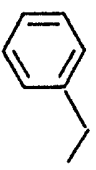
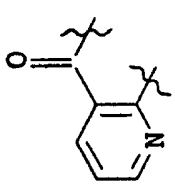
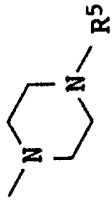
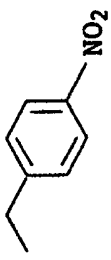
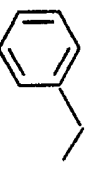
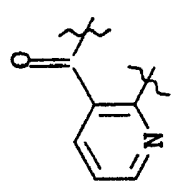
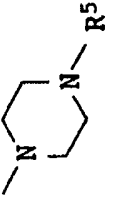
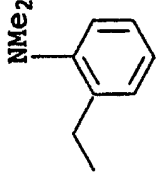
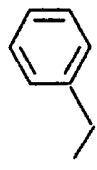
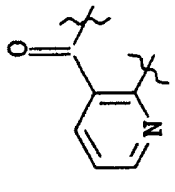
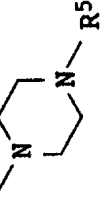
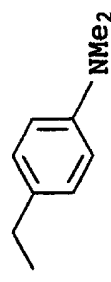
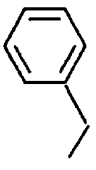
N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny
2-(4-benzylhomopiperazin-1-yl)pyridin-4-karboxylové

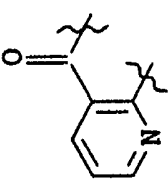
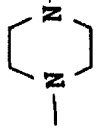
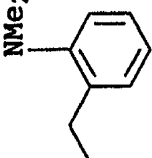
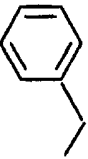
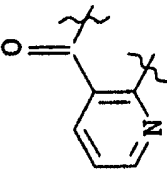
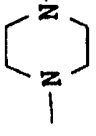
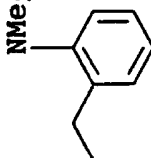
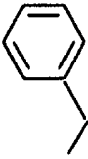
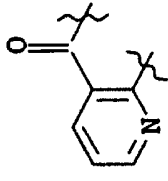
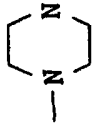
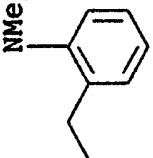
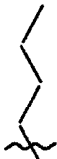
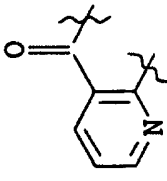
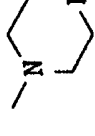
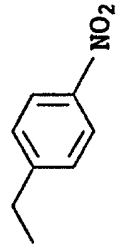
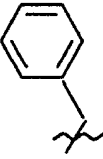
MS: $m/e = 442$

Tabulka

Č.		$\text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
1					H
2					CONH ₂
3					H

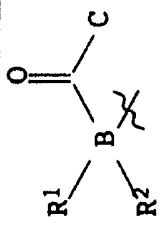
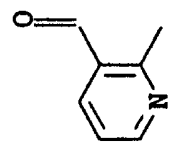
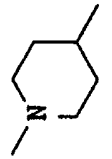
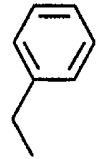
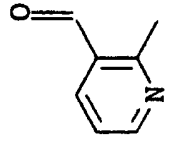
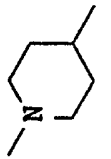
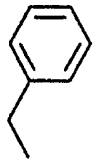
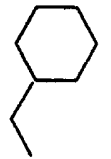
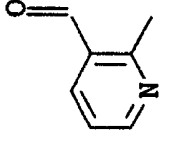
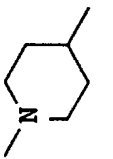
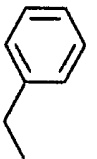
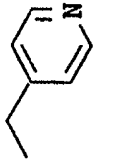
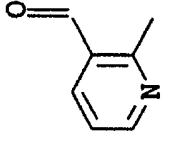
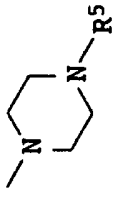
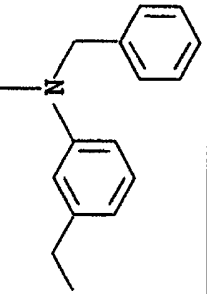
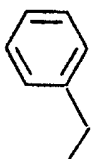
Č.			R ⁵	R ³	R ⁴
4					H
5					CONH ₂
6					H
7					CONH ₂

č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
8					H
9					H
10					CONH ₂
11					CONH ₂

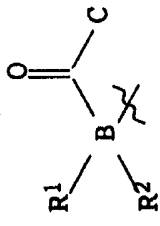
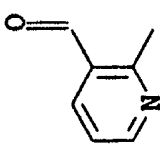
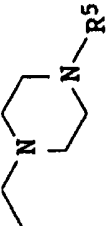
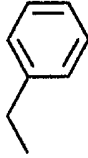
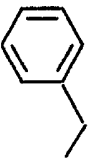
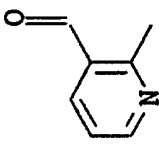
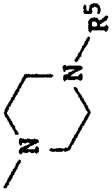
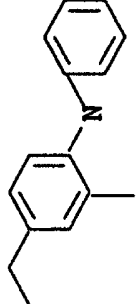
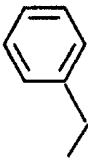
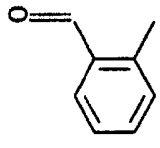
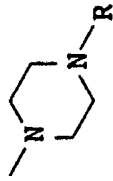
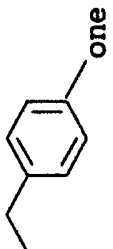
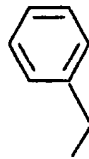
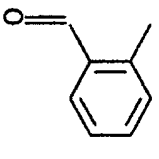
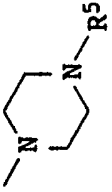
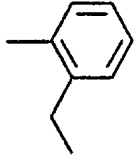
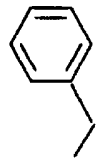
Č.	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{B} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---} \\ \text{A} \end{array}$	R ⁵	R ³	R ⁴
12					H
13					CONH ₂
14					H
15					CONH ₂

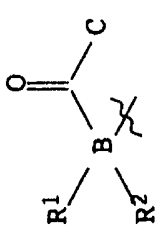
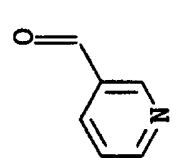
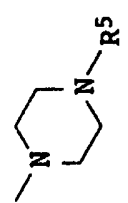
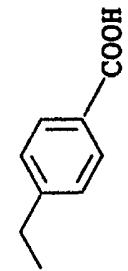
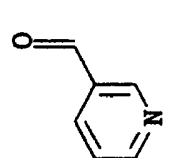
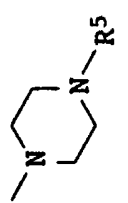
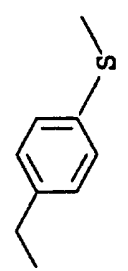
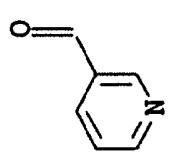
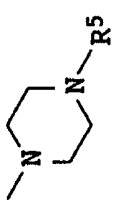
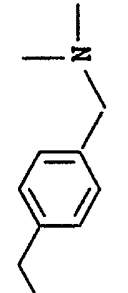
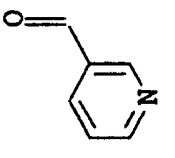
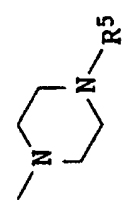
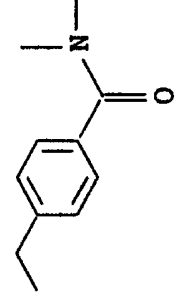
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
16					CONH ₂
17					H
18					CONH ₂
19					H

Č.			R ⁵	R ³	R ⁴
20					CONH ₂
21					H
22					CONH ₂
23					H

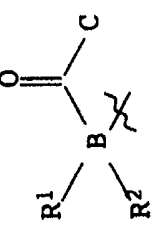
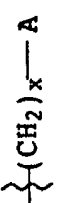
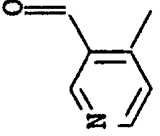
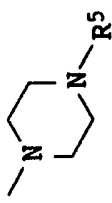
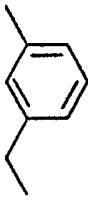
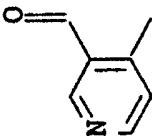
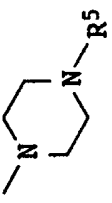
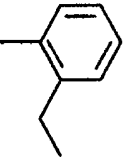
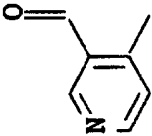
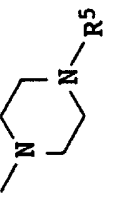
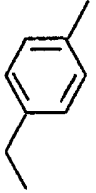
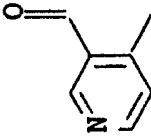
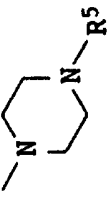
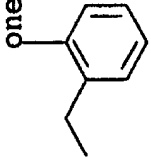
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
24					H
25					H
26					H
27					H

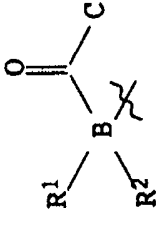
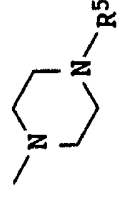
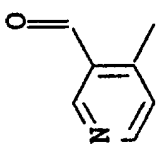
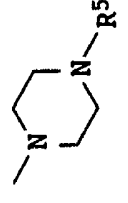
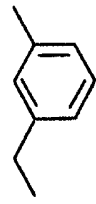
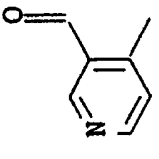
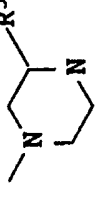
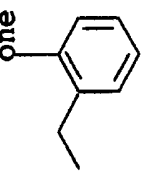
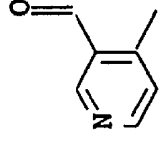
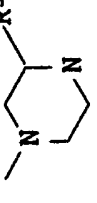
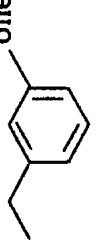
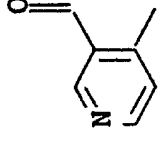
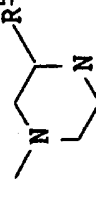
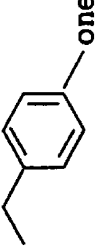
Č.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x - \text{A} \right\}$	R ⁵	R ³	R ⁴
28					H
29					CONH ₂
30					CONH ₂
31					CONH ₂

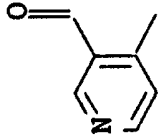
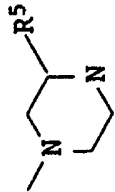
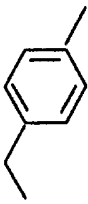
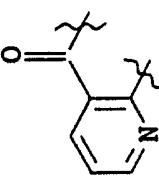
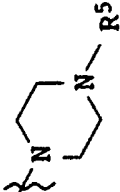
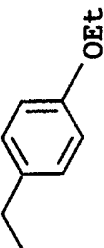
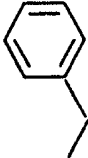
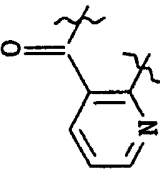
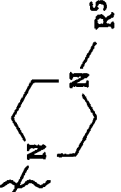
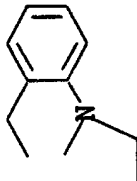
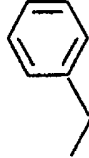
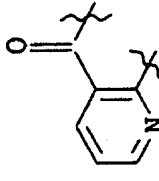
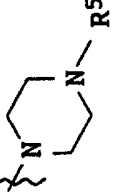
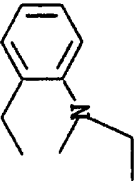
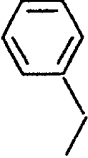
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
32					CONH ₂
33					H
34					H
35					H

Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
36				Bn	H
37				Bn	H
38				Bn	H
39				Bn	H

Č.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x \right\} \text{---} \text{A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
40				Bn	H
41				Bn	H
42				Bn	H
43				Bn	H

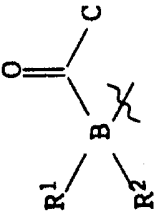
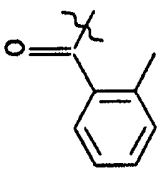
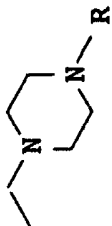
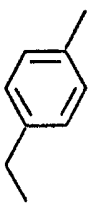
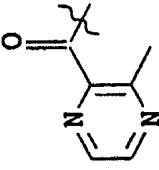
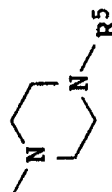
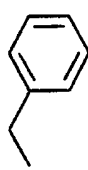
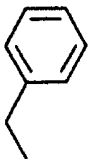
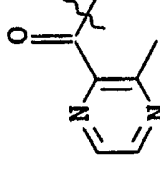
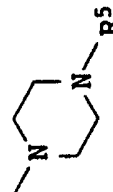
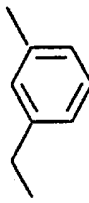
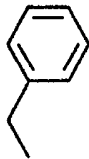
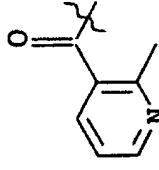
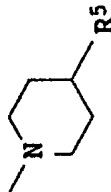
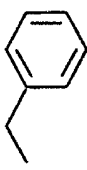
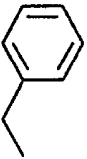
Č.			R ⁵	R ³	R ⁴
44				Bn	H
45				Bn	H
46				Bn	H
47				Bn	H

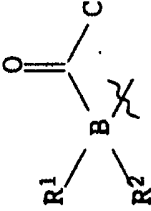
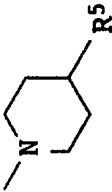
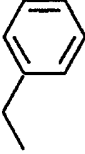
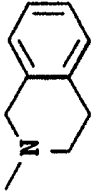
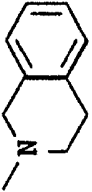
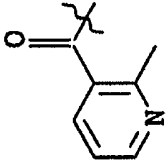
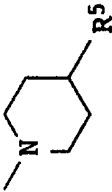
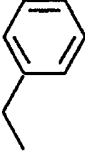
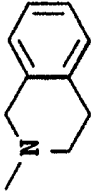
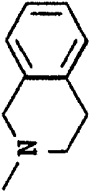
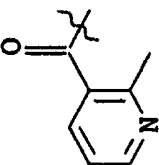
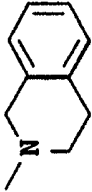
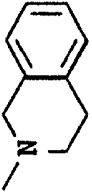
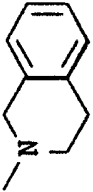
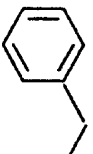
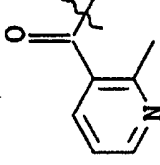
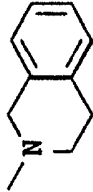
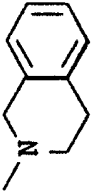
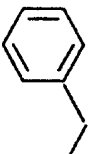
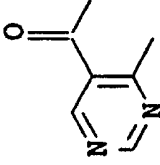
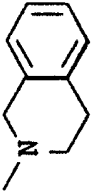
C.			R ⁵	R ³	R ⁴
48				Bn	H
49				Bn	H
50				Bn	H
51				Bn	H

№.	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{B} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \\ \text{C} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---} \\ \text{A} \end{array}$	R^5	R^3	R^4
52				Bn	H
53					CONH ₂
54					CONH ₂
55					H

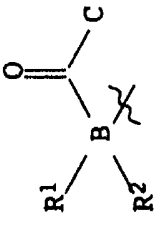
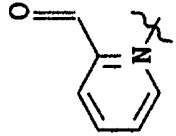
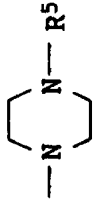
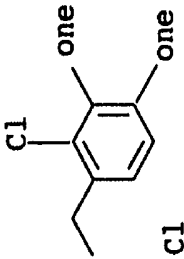
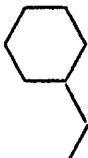
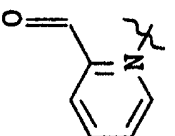
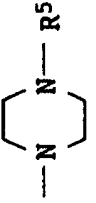
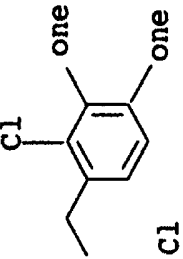
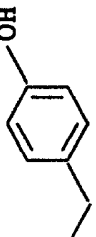
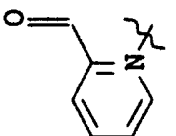
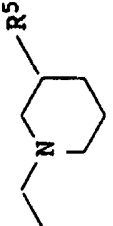
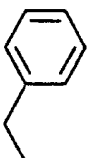
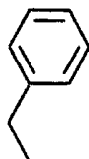
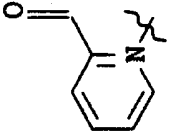
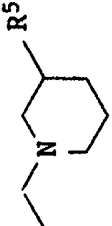
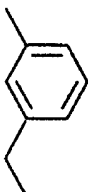
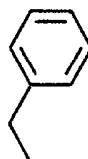
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
56					CONH ₂
57					H
58					H
59					CONH ₂

Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
60					H
61					H
62					H
63					H

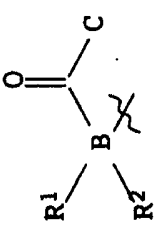
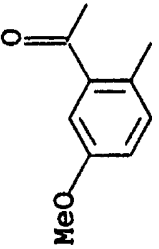
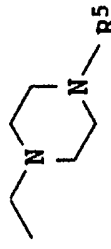
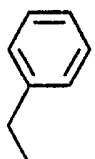
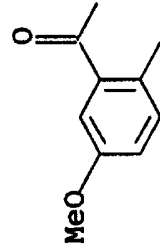
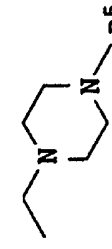
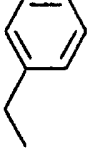
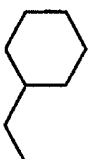
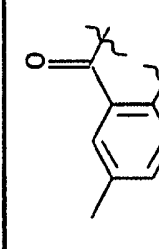
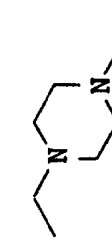
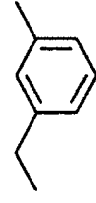
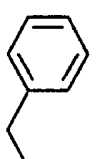
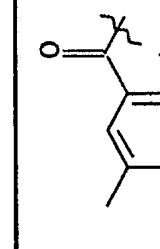
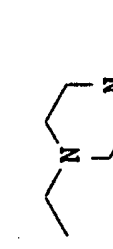
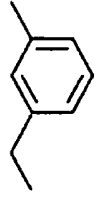
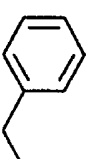
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
64					H
65					H
66					H
67					H

Č.											
68					H			H			CONH ²
69			H		H			H			CONH ²
70			H		CONH ²			CONH ²			CONH ²
71			H		CONH ²			CONH ²			CONH ²

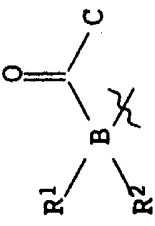
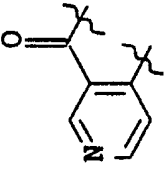
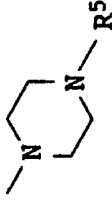
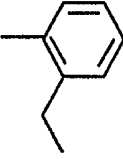
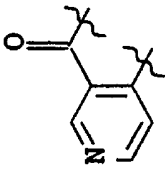
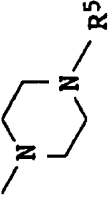
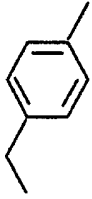
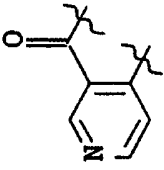
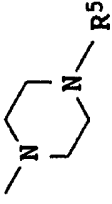
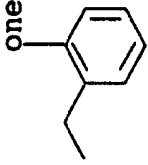
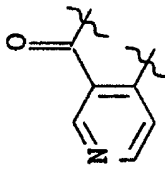
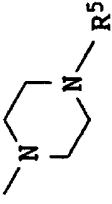
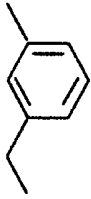
Č.		$\text{--}(\text{CH}_2)_x\text{--A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
72					H
73					H
74					H
75					H

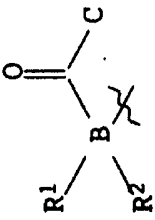
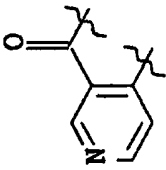
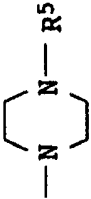
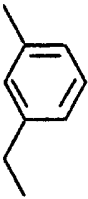
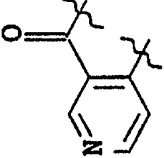
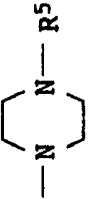
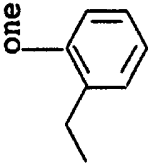
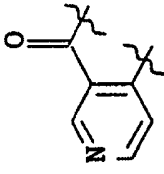
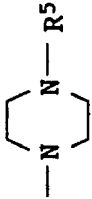
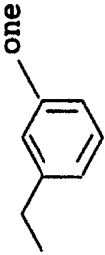
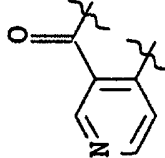
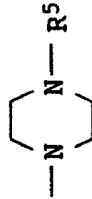
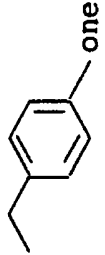
Č.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x \right\} \text{---} \text{A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
76					H
77					H
78					H
79					H

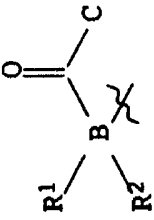
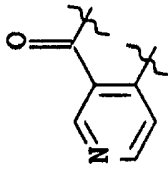
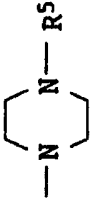
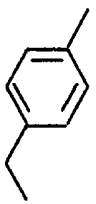
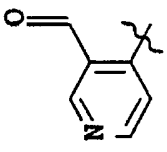
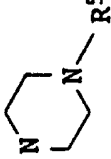
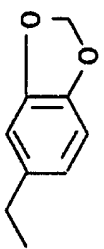
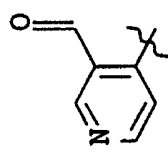
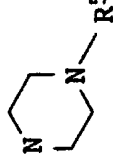
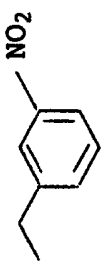
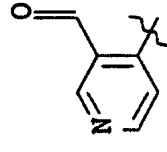
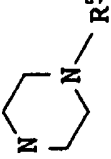
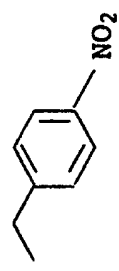
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
80					H
81					H
82					H
83					H

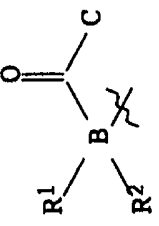
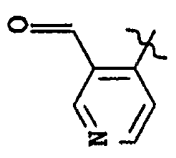
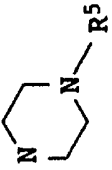
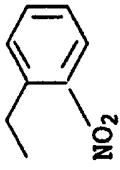
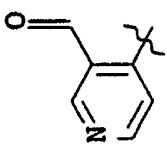
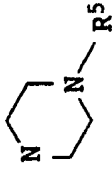
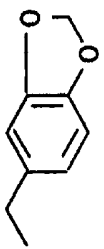
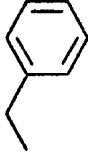
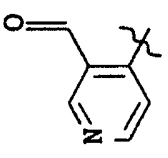
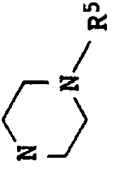
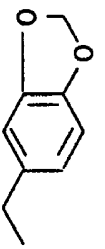
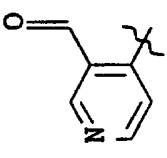
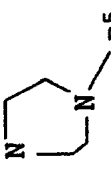
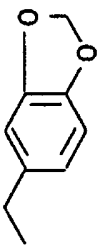
№.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
84					H
85					H
86					H
87					CONH ₂

Č.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x \right\} \text{---} \text{A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
88					H
89					CONH ₂
90					H
91				Bn	CONH ₂

Č.		$\text{--}(\text{CH}_2)_x\text{--A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
92				Bn	CONH ₂
93				Bn	CONH ₂
94				Bn	CONH ₂
95				Bn	CONH ₂

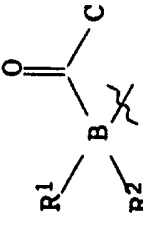
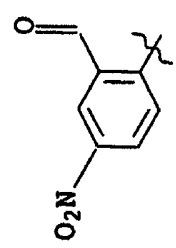
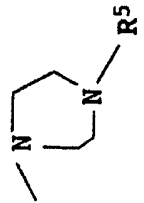
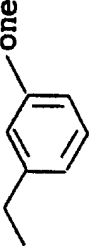
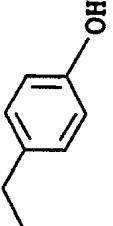
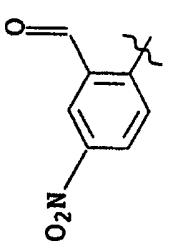
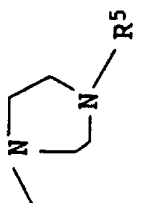
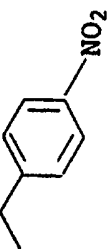
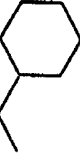
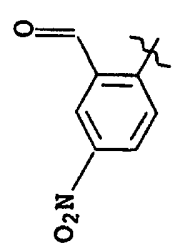
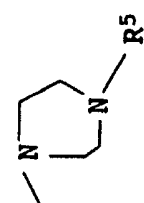
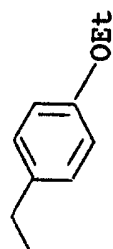
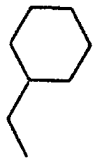
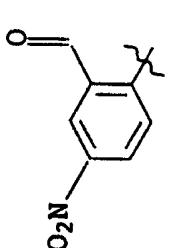
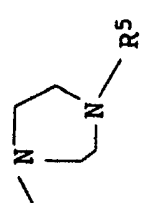
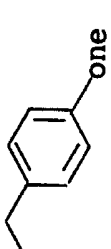
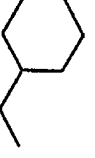
Č.		$\text{--} \left\{ (\text{CH}_2)_x \text{--} \text{A} \right\}$	R ⁵	R ³	R ⁴
96				Bn	CONH ₂
97				Bn	CONH ₂
98				Bn	CONH ₂
99				Bn	CONH ₂

Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
100				Bn	CONH ₂
101					H
102					H
103					H

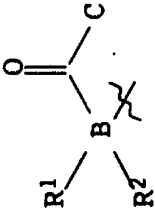
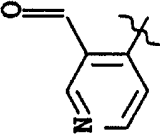
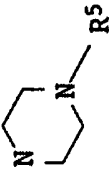
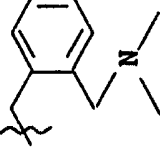
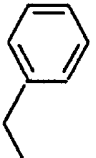
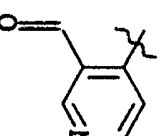
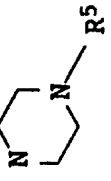
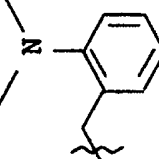
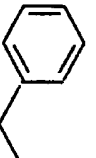
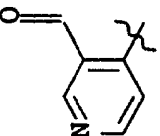
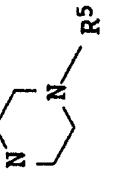
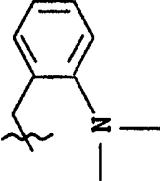
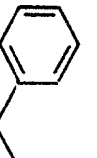
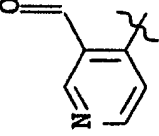
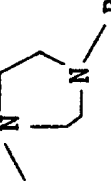
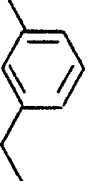
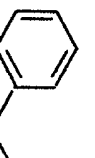
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
104					H
105					CONH ₂
106					H
107					CONH ₂

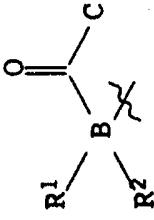
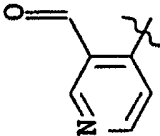
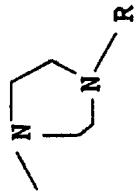
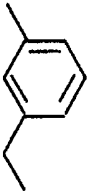
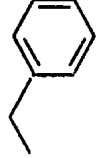
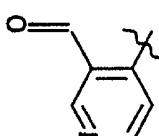
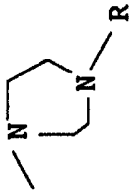
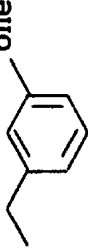
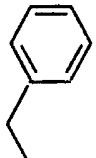
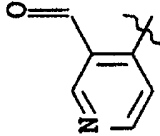
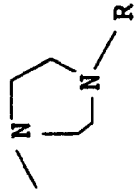
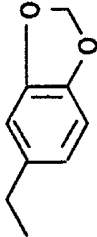
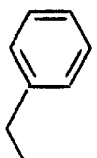
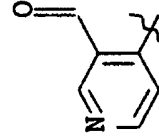
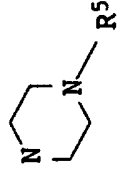
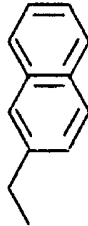
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
108					CONH ₂
109					CONH ₂
110					CONH ₂
111					

Č.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x - \text{A} \right\}$	R ⁵	R ³	R ⁴
112					
113					
114					
115					

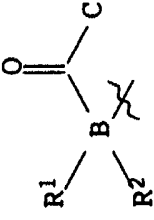
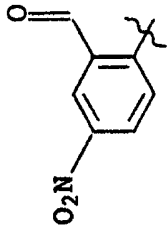
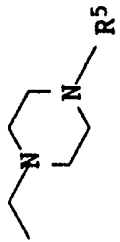
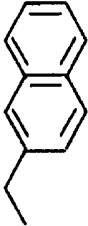
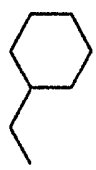
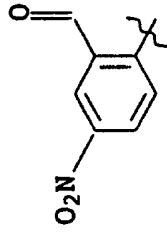
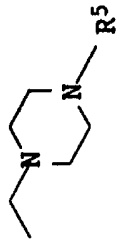
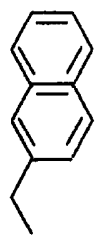
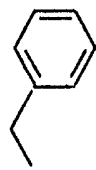
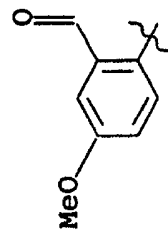
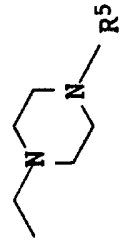
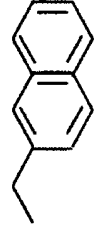
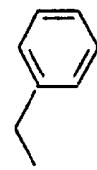
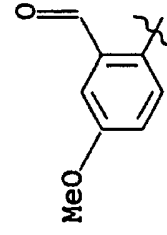
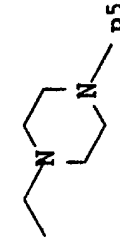
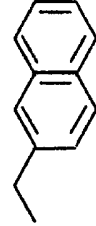
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
116					CONH ₂
117					CONH ₂
118					CONH ₂
119					

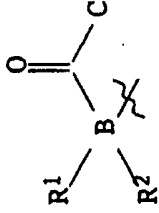
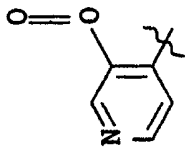
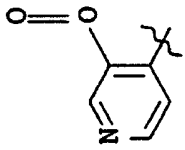
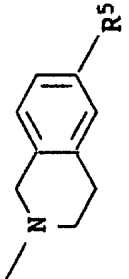
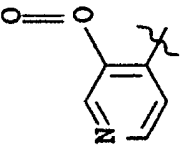
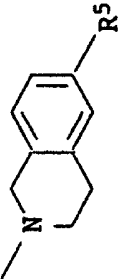
Č.	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1 - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \end{array}$	$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
120					
121					H
122					H
123					H

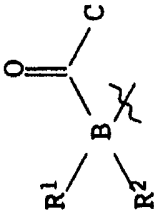
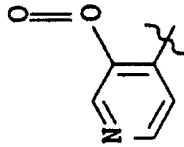
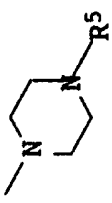
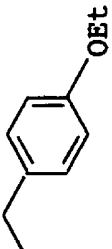
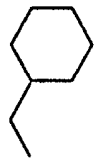
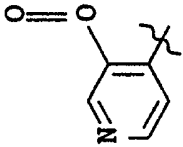
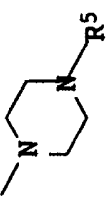
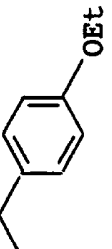
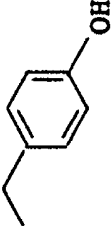
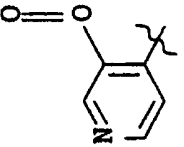
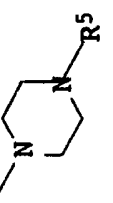
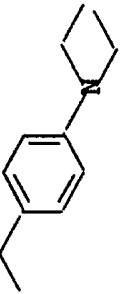
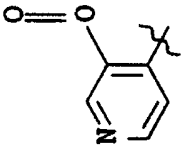
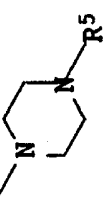
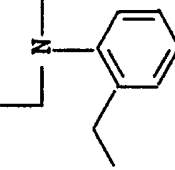
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
124					H
125					H
126					H
127					H

Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
128					CONH ₂
129					H
130					H
131					CONH ₂

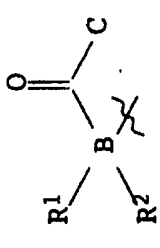
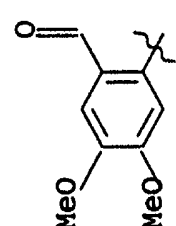
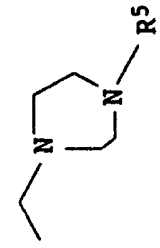
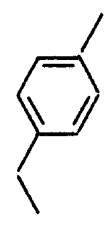
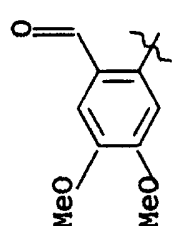
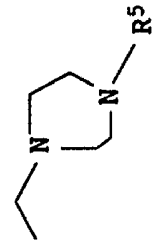
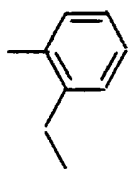
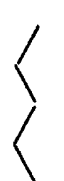
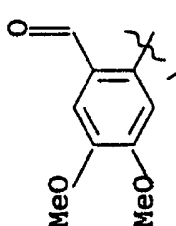
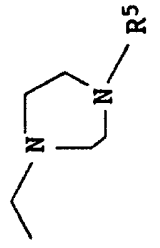
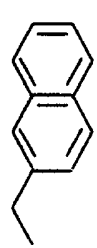
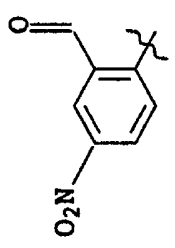
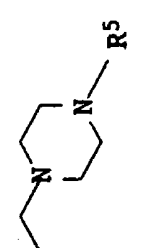
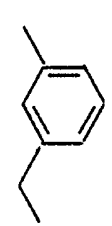
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
132					CONH ₂
133					CONH ₂
134					CONH ₂
135					CONH ₂

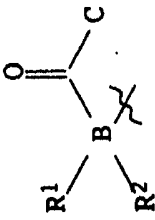
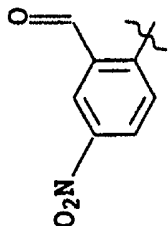
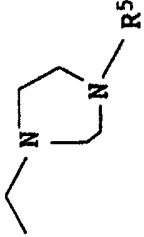
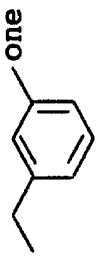
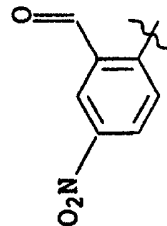
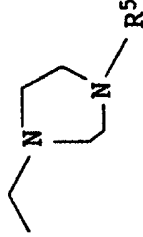
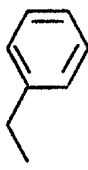
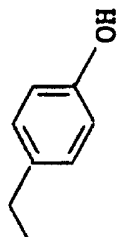
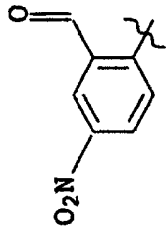
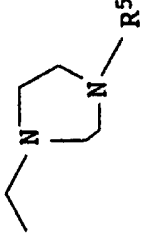
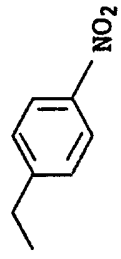
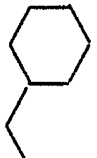
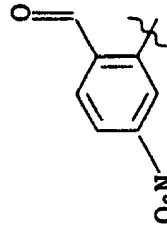
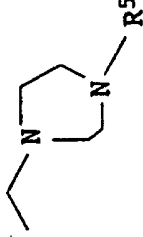
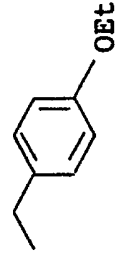
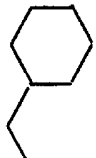
Č.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x - \text{A} \right\}$	R ⁵	R ³	R ⁴
136					CONH ₂
137					CONH ₂
138					CONH ₂
139					CONH ₂

C.			R ⁵	R ³	R ⁴
140					H
141			H		H
142			H		
143			H		CONH ₂

Č.		$\text{--}(\text{CH}_2)_x\text{--A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
144					CONH ₂
145					CONH ₂
146					CONH ₂
147					CONH ₂

Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
148					H
149					CONH ₂
150					
151					H

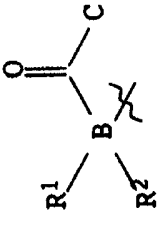
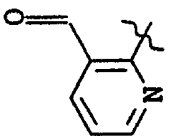
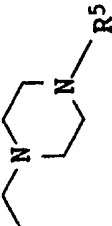
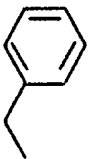
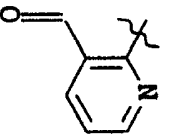
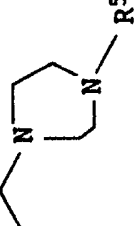
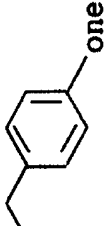
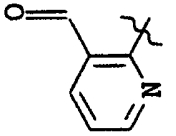
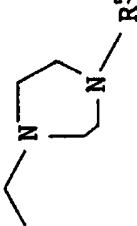
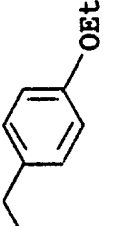
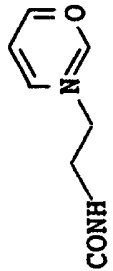
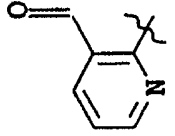
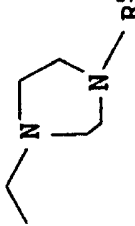
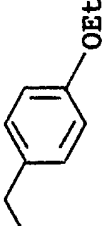
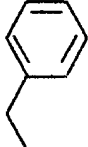
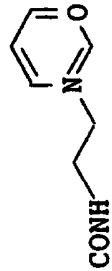
Č.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x \right\} \text{A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
152					H
153					H
154					H
155					H

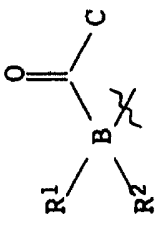
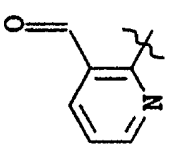
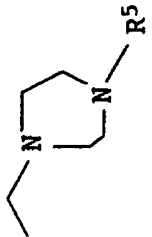
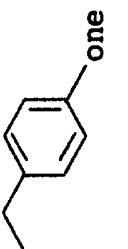
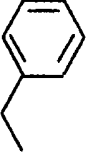
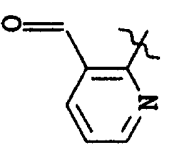
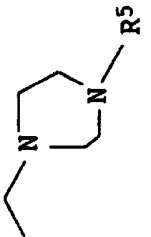
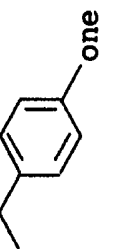
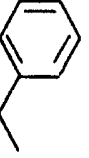
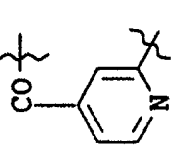
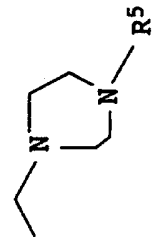
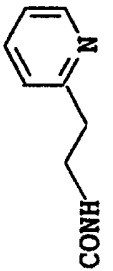
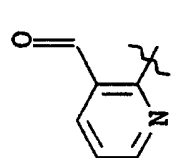
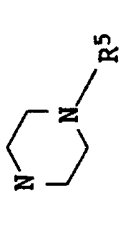
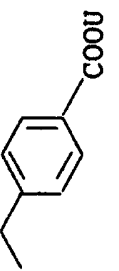
C.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
156					H
157					H
158					H
159					H

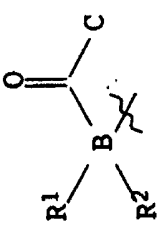
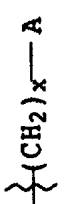
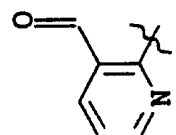
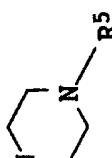
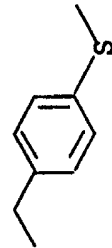
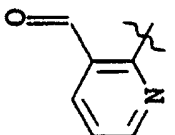
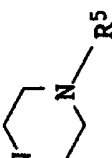
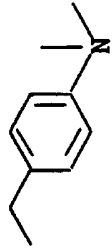
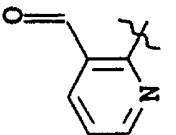
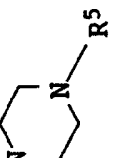
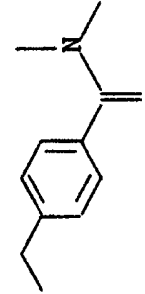
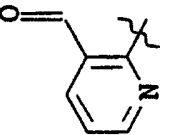
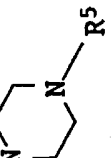
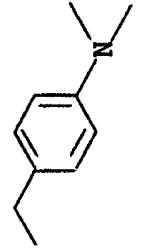
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
160					H
161					H
162					H
163					H

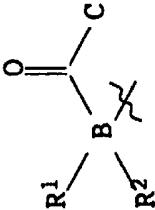
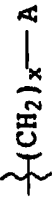
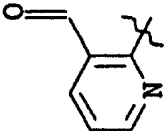
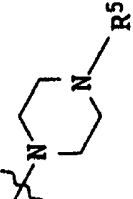
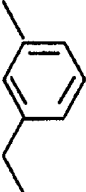
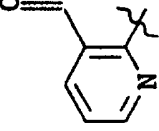
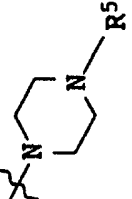
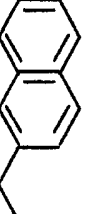
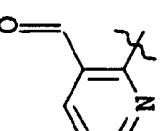
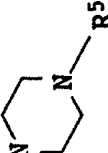
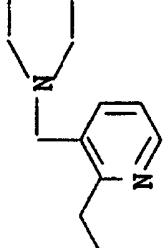
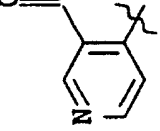
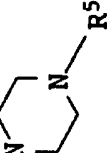
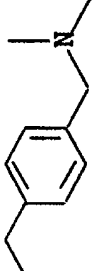
Č.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x \text{---} \text{A} \right\}$	R ⁵	R ³	R ⁴
164					H
165					H
166					H
167					H

Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
168					H
169					
170					
171					

Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
172					
173					
174					
175					

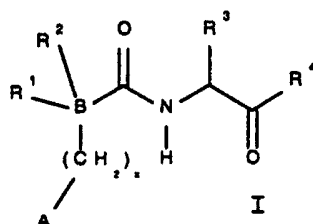
Č.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
176					
177					
178			Bu	Bu	
179				Bn	CONH ₂

№.			R ⁵	R ³	R ⁴
180				Bn	CONH ₂
181				Bn	CONH ₂
182				Bn	CONH ₂
183				Bn	H

Č.			R ⁵	R ³	R ⁴
184				Bn	CONH ₂
185				Bn	CONH ₂
186				Bn	CONH ₂
187				Bn	CONH ₂

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Heterocyklicky substituovaný amid obecného vzorce I



a jeho tautomerní a isomerní formy, enantiomerní a diastereomerní formy, stejně tak jako fyziologicky přijatelné soli, kde jednotlivé substituenty mají následující významy:

A představuje piperazin, homopiperazin, hexahydroazepin, piperidin nebo pyrrolidin, který může dodatečně nést zbytek R^5 a

B představuje fenylový, pyridinový, pyrimidinový, pyrazinový nebo pyridazinový kruh a

R^1 a R^2 navzájem nezávisle představují atom vodíku, C_1 - C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, O - C_1 - C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, 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, $CONHR^9$, $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -alkyl, $NHSO_2$ -fenyl, SO_2 - C_1 - C_4 -alkyl a SO_2 -fenyl a R^1 a R^2 mohou představovat řetězec $-CH=CH-$

CH=CH-, které mohou navíc nést jeden nebo dva substituenty R^6 , a

R^3 představuje C_1 - C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený a který může dodatečně nést zbytek S-CH₃, cyklohexylový, cyklopentylový, cykloheptylový, fenylový, pyridylový, pyrimidylový, pyridazylový, pyrazylový, indolylový, thienylový nebo naftylový kruh, kde kruhy jsou substituovány nejvýše dvěma zbytky R^7 a R^7 představuje atom vodíku, C_1 - C_4 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, O- C_1 - C_4 -alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO- C_1 - C_4 -alkyl, CONHR⁹, NHCO- C_1 - C_4 -alkyl, NHCO-fenyl, NHSO₂- C_1 - C_4 -alkyl, NHSO₂-fenyl, SO₂- C_1 - C_4 -alkyl a SO₂-fenyl, a

R^4 představuje atom vodíku, -COR⁸, kde R^8 může být -OR⁹ a -NR⁹R¹⁰ a

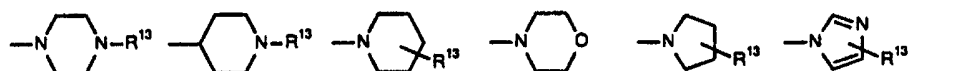
R^5 představuje atom vodíku, C_1 - C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, který může dodatečně nést substituent R^{11} nebo R^5 může být fenylový, pyridylový, pyrimidylový, pyridazylový, pyrazinylový, pyrazylový, naftylový, thienylový, piperidinylový, pyrrolidinylový nebo imidazylový kruh, který může navíc nést jeden nebo dva substituenty R^6 a

R^6 představuje atom vodíku, C_1 - C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, O- C_1 - C_6 -alkyl, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, OH, Cl, F, Br, J, CF₃,

NO_2 , NH_2 , CN , COOH , $\text{COO-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ nebo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl-NR}^9\text{R}^{13}$ nebo dva zbytky R^6 mohou být můstek $\text{OC(R}^9)_2\text{O}$ a

R^9 představuje atom vodíku, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, který rozvětvený nebo nerozvětvený, a

R^{10} představuje atom vodíku, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, který může dodatečně být substituovaný fenylovým kruhem, který může dodatečně nést zbytek R^{12} a substituentem



a

R^{11} může být fenylový, pyridylový, pyrimidylový, naftylový, thienylový, furylový, pyridazylový, pyrazinylový, pyrazylový, pyrrolylový nebo imidazylový kruh, který může navíc nést jeden nebo dva substituenty R^6 , a

R^{12} představuje atom vodíku, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, $\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, OH , Cl , F , Br , J , CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN , COOH , $\text{COO-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ a

R^{13} představuje atom vodíku, C_1 - C_4 -alkylový řetězec a C_0 - C_4 -alkylfenyl, kde fenylový kruh může dodatečně nést jeden nebo dva zbytky R^{12} a

X představuje 0, 1 nebo 2.

2. Heterocyklicky substituovaný amid obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R^4 představuje atom vodíku.

3. Heterocyklicky substituovaný amid obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R^4 představuje $CONR^9R^{10}$.

4. Heterocyklicky substituovaný amid obecného vzorce I podle nároku 1, kde

B představuje pyridin nebo fenyl a

R^4 představuje atom vodíku.

5. Heterocyklicky substituovaný amid obecného vzorce I podle nároku 1, kde

B představuje pyridin nebo fenyl a

R^4 představuje $CONR^9R^{10}$.

6. Heterocyklicky substituovaný amid obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A představuje piperazin a

B představuje pyridin nebo fenyl a

R^4 představuje atom vodíku.

7. Heterocyklicky substituovaný amid obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A představuje piperazin a

B představuje pyridin nebo fenyl a

R⁴ představuje CONR⁹R¹⁰.

8. Heterocyklicky substituovaný amid obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A představuje piperazin a

B představuje ortho-substituovaný pyridin nebo fenyl a

R⁴ představuje atom vodíku.

9. Heterocyklicky substituovaný amid obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A představuje piperazin a

B představuje ortho-substituovaný pyridin nebo fenyl a

R⁴ představuje CONR⁹R¹⁰.

10. Použití heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I podle nároků 1-8 pro léčení onemocnění.

11. Použití heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I podle nároků 1-8 jako inhibitorů cysteinových proteáz.

12. Použití podle nároku 9 jako inhibitorů cysteinových proteáz jako jsou kalpainy a katepsin B a L.

13. Použití heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I podle nároků 1-8 pro přípravu léčiv pro léčení onemocnění u kterých dochází ke zvýšené aktivitě kalpainů.

14. Použití heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I podle nároků 1-8 pro přípravu léčiv pro léčení neurodegenerativních onemocnění a neuronálního poškození.

15. Použití podle nároku 12 pro léčení neurodegenerativních onemocnění a neuronálního poškození, které jsou způsobeny ischemií, traumatem nebo masivním krvácením.

16. Použití podle nároku 12 pro léčení mozkové mrtvice a kranIOCerebrálního traumatu.

17. Použití podle nároku 12 pro léčení Alzheimerovy nemoci a Huntingtonovy nemoci.

18. Použití heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I podle nároků 1-8 pro přípravu léčiv a léčení poškození srdce po srdečních ischemiích, poškození a reperfúzi po vaskulární okluzi, poškození ledvin po renálních ischemiích, poškození kosterního svalstva, svalových dystrofiích, poškození vzniklého v důsledku proliferace buněk hladkého svalstva, koronárního vasospasmu, cerebrálního vasospasmu, kataraktů očí a restenózy krevního řečiště po angioplastice.

19. Použití heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I podle nároků 1-8 pro přípravu léčiv pro léčení nádorů a jejich metastáz.

20. Použití heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I podle nároků 1-8 pro přípravu léčiv pro léčení

onemocnění, při kterých dochází ke zvýšeným hladinám interleukinu-1.

21. Použití heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I podle nároků 1-8 pro léčení zánětů a revmatických onemocnění.

22. Farmaceutický přípravek pro orální, parenterální a intraperitoneální použití, obsahující v jednotlivé dávce kromě obvyklých farmaceutických pomocných látek alespoň jeden heterocyklicky substituovaný amid I podle nároků 1-8.

Zastupuje:

dr. O. Švorčík