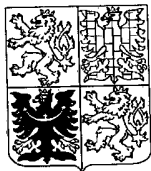


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 19.04.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 20.04.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/19817460

(33) Země priority: DE

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

(86) PCT číslo: PCT/EP99/02620

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/54320

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3868

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 295/12	C 07 D 213/30
C 07 D 403/04	A 61 K 31/50
C 07 D 317/58	C 07 C 237/32
C 07 D 207/06	C 07 C 311/08
C 07 D 215/06	C 07 C 311/21
C 07 D 215/24	
C 07 D 217/04	
C 07 D 213/70	

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

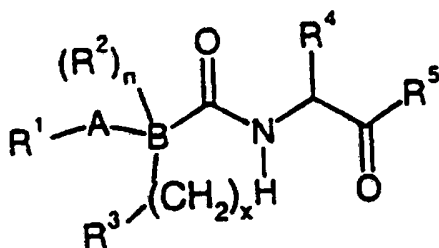
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Amidy a jejich použití

(57) Anotace:

Řešení se týká amidů obecného vzorce I a jejich tautomerní a izomerní formy, možné enantiomerní a diastereomerní formy a rovněž možných fyziologicky snesitelných solí, v nichž mají proměnné specifický význam.



CZ 2000 - 3868 A3

Amidy a jejich použití

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nového typu amidů, které představují inhibitory enzymů, zejména cysteinových protéz, jako je calpain (= calcium dependant cysteine proteases) a jeho isoenzymů a cathepsinů, jako například B a L.

Dosavadní stav techniky

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

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

U různých patofyziologických procesů byla změřena zvýšená hladina calpainu, například při ischemii srdce (například srdeční infarkt), ledvin nebo centrálního nervového systému (například mozková mrtvice), zánětech, svalových dystrophiích, očních kataraktech, poškozeních centrálního

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

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

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

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

Mnoho známých reversibilních inhibitorů cysteinové proteasy jako calpainu představují peptidické aldehydy, zejména dipeptidické a tripeptidické aldehydy, jako například Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, Trends in Biol. Sci. 1991, 16, 150 až 3). Za fyziologických podmínek mají peptidické aldehydy nevýhodu, že jsou na základě velké reaktivity často nestabilní, rychle se mohou metabolisovat a mají sklony k nespecifickým reakcím, které mohou být příčinou toxických účinků (J.A. Fehrentz a B. Castro, Synthesis 1983, 676 až 78). V JP 08183771 (CA 1996, 605307) a v EP 520336 byly jako inhibitory calpainu popsány aldehydy, které jsou odvozeny od 4-piperidinoylamidů a 1-karbonyl-piperidino-4-yl-amidů. Zde nárokované aldehydy, které jsou odvozeny od heteroaromatických substituovaných amidů obecného vzorce I, však dosud nebyly popsány.

Rovněž peptidické ketonové deriváty jsou inhibitory cysteinové proteasy, zejména calpainu. Tak například u serinové proteasy jsou jako inhibitory známy ketonové deriváty, přičemž ketoskupiny se aktivují skupinou přitahující elektrony jako CF_3 . U cysteinové proteasy jsou deriváty aktivované CF_3 nebo podobnými skupinami málo účinné nebo neúčinné (M.R. Angelastro a kolektiv, J. Med. Chem. 1990, 33, 11 až 13). Překvapivě dosud

byly u calpainu zjištěny jako účinné inhibitory pouze ketonové deriváty, u nichž jednak stabilní závěrečné a skupiny způsobují ireverzibilní inhibici a jednak derivát kyseliny karboxylové aktivuje ketonové skupiny (viz M.R. Angelastro a kolektiv, viz shora, WO 92/11850, WO 92/12140, WO 94/00095 a WO 95/00535). Avšak z těchto ketoamidů a ketoesterů byly dosud jako účinné popsány pouze peptidické deriváty (Zhaozhao Li a kolektiv, J. Med. Chem. 1993, 36, 3472 až 80, S.L. Harbenson a kolektiv, J. Med. Chem. 1994, 37, 2918 až 29 a viz shora M.R. Angelastro a kolektiv).

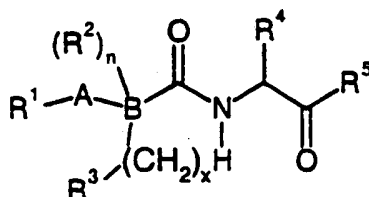
Dále jsou z literatury známe ketobenzamidy. Ve WO 91/09801, WO 94/00095 a WO 92/11850 byl popsán ketoester $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$. Analogický fenylový derivát $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COOCH}_3$ byl v materiálu M.R. Angelastro a kolektiv, J. Med. Chem. 1990, 33, 11 až 13 nalezen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

V řadě terapií jako v případě mrtvic se účinná látka aplikuje intravenózně, například jako infuzní roztok. K tomu je potřebné použít substance, zde inhibitory calpainu, které mají dostatečnou rozpustnost ve vodě, takže se může vyrobit infuzní roztok. Mnoho z popsaných inhibitorů calpainu však má nevýhodu, že vykazuje jen malou nebo žádnou rozpustnost ve vodě a tím nepřichází pro intravenózní aplikace do úvahy. Takovéto účinné látky se mohou aplikovat jen s pomocnými látkami, které musí rozpustnost ve vodě zprostředkovat (viz R.T. Bartus a kolektiv, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1994, 14, 537 až 544). Tyto pomocné látky, například polyethylenglykol, mají ale často doprovodné účinky nebo jsou dokonce nesnesitelné. Nepeptidický inhibitor calpainu, který by byl rozpustný ve vodě bez pomocných látek, by byl tedy velmi výhodný. Takový inhibitor dosud nebyl popsán a byl by tak nový.

Podstata vynálezu

V předloženém vynálezu jsou popsány substituované nepeptidické aldehydy, estery kyseliny oxokarboxylové a deriváty ketoamidu. Tyto sloučeniny jsou nové a vykazují překvapivě možnost obdržet zabudováním rigidních strukturních fragmentů nepeptidické inhibitory cysteinových proteas, jako například calpainu. Dále jsou u předložených sloučenin obecného vzorce I, které nesou alespoň jeden alifatický radikál aminu, možné vazby s kyselinami v podobě soli. Mnoho z těchto substancí vykazuje rozpustnost ve vodě jako 0,5 %ní roztok při pH 4 až 5 a tím vykazuje požadovaný profil pro intravenosní aplikaci, jaké je potřebná při léčení mrtvic.

Předmětem předloženého vynálezu jsou amidy obecného vzorce I

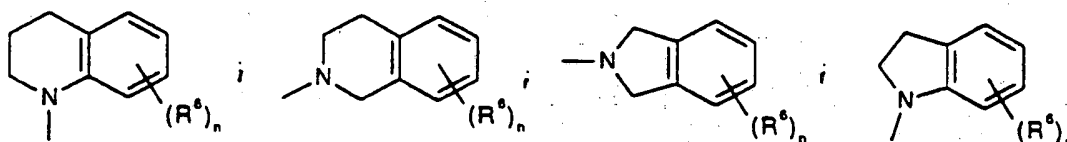
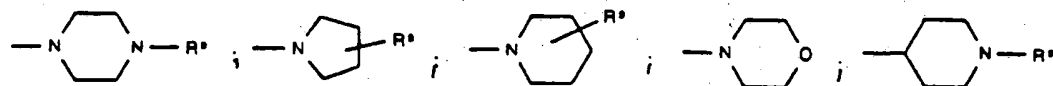


a jejich tautomerní a izomerní formy, možné enantiomerní a diastereomerní formy a rovněž možné fyziologicky snesitelné soli, v nichž mají proměnné následující význam:

R¹ značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₆-alkyl, fenyl, naftyl, chinoliny, pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyridazyl, chinazolyl, chinoxalyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, furanyl a indolyl, přičemž kruhy mohou být ještě substituovány až 3 radikály R⁶,

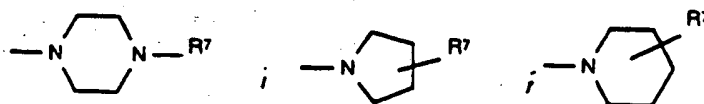
R² značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₆-alkyl, rozvětvený nebo nerozvětvený O-C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-alkyl-fenyl, C₂-C₆-alkenyl-fenyl, C₂-C₆-alkynyl-fenyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-alkyl, NHCO-C₁-C₄-alkyl, NHCO-fenyl, CONHR⁹, NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, NHSO₂-fenyl, SO₂-C₁-C₄-alkyl a SO₂-fenyl a

R³ představuje NR⁷R⁸ nebo kruh jako



R⁴ značí rozvětvený, nebo nerozvětvený -C₁-C₆-alkyl, který ještě může nést fenylový, pyridylový, thienylový, cyklohexylový, indonylový nebo naftylový kruh, který může být substituován maximálně dvěma substituenty R⁶,

R⁵ značí vodík, COOR¹¹ a CO-Z, kde Z značí NR¹²R¹³ a



R⁶ značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₄-alkyl, -O-C₁-C₄-alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-alkyl, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, -NHCO-fenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, -NHSO₂-fenyl, -SO₂-C₁-C₄-alkyl a -SO₂-fenyl,

R⁷ značí vodík, přímý, nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma substituenty R¹⁰,

R⁸ značí vodík, přímý, nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma substituenty R¹⁰,

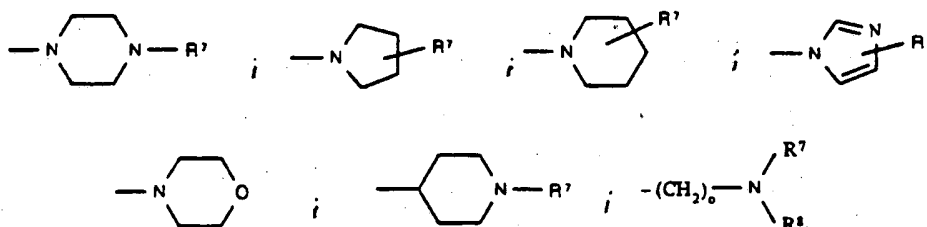
R⁹ značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může nést substituent R¹⁶, fenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, pyrazyl, naftyl, chinoliny, imidazolyl, který může nést jeden nebo dva substituenty R¹⁴,

R¹⁰ značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₄-alkyl,

-O-C₁-C₄-alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-alkyl, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, -NHCO-fenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, -NHSO₂-fenyl, -SO₂-C₁-C₄-alkyl a -SO₂-fenyl,

R¹¹ značí vodík, přímý, nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma substituenty R¹⁰,

R¹² značí vodík, rozvětvený a nerozvětvený C₁-C₆-alkyl a



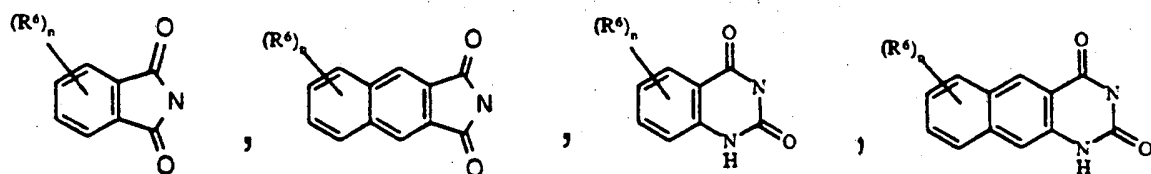
R¹³ značí vodík, rozvětvený, nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může nést substituent R¹⁰,

R¹⁴ značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₆-alkyl, rozvětvený, nebo nerozvětvený O-C₁-C₆-alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-alkyl nebo představuje dva radikály R¹⁴ můstek OC(R¹⁵)₂O,

R¹⁵ značí vodík, rozvětvený a nerozvětvený C₁-C₅-alkyl,

R¹⁶ značí fenylový, pyridylový, pyrimidylový, pyridazylový, pyrazylový, pyrrolylový, naftylový, chinolinylový a imidazolylový radikál, který může nést ještě jeden nebo dva substituenty R⁶,

A značí -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_o-, -(CH₂)_o-S-(CH₂)_m-, -(CH₂)_o-SO-(CH₂)_m-, -(CH₂)_o-SO₂-(CH₂)_m-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-CH=CH-, -(CH₂)_o-CO-(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-NHCO-(CH₂)_o-, -(CH₂)_m-CONH-(CH₂)_o-, -(CH₂)_m-NHSO₂-(CH₂)_o-, -NH-CO-CH=CH-, -(CH₂)_m-SO₂NH-(CH₂)_o-, -CH=CH-CONH-, R¹-A dohromady také znamená



B značí fenyl, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol a thiazol a

x značí 1, 2 nebo 3

n značí číslo 0, 1 nebo 2 a

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

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

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

Dalším předmětem vynálezu jsou fyziologicky snesitelné soli sloučenin vzorce I, které lze získat reakcí sloučenin vzorce I s vhodnou kyselinou nebo zásadou. Vhodné kyseliny a zásady jsou například uvedeny v materiálu Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, svazek 10, str. 224 až 285. Mezi ně se například počítají kyselina chlorovodíková, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina maleinová, kyselina fumarová a tak dále, případně hydroxid sodný, hydroxid lithný, hydroxid draselný a tris.

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

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

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

Alternativně může reagovat kyselina karboxylová vzorce II s deriváty kyseliny aminohydroxamové vzorce VI na benzamidy vzorce VII. Přitom se použije stejné vedení reakce jako u vzorce IV. Hydroxamové deriváty vzorce VI lze obdržet z aminokyselin vzorce V reakcí s hydroxylaminem. Přitom se také

zde používají již popsané způsoby výroby amidu. Odštěpení ochranné skupiny X, například Boc, nastává obvyklou cestou, například kyselinou trifluoroctovou. Takto získané kyseliny amid-hydroxamové vzorce VII se mohou přivést reakcí na aldehydy vzorce I podle vynálezu. Přitom se používá například hydrid hlinito-lithný jako redukční činidlo při teplotách -60 až 0 °C v inertních rozpouštědlech jako tetrahydrofuran nebo ether.

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

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

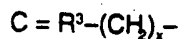
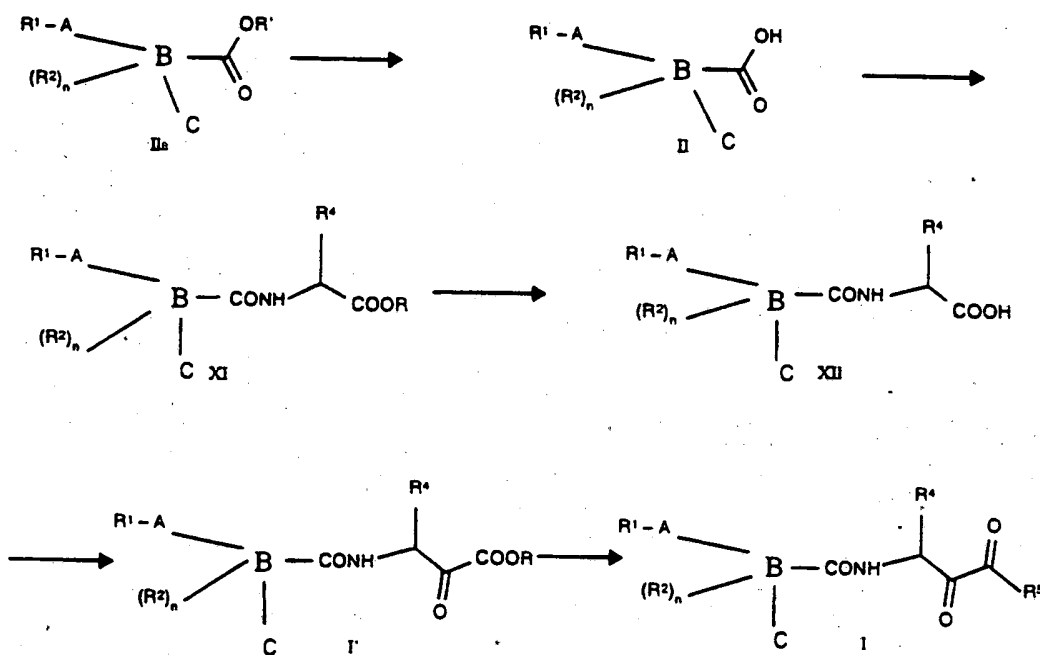
Esthery vzorce IIa kyseliny karboxylové se případně mohou převést na kyseliny vzorce II kyselinami nebo zásadami, jako hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, ve vodnatém médiu nebo ve směsi z vody a organických rozpouštědel jako alkoholy nebo tetrahydrofuran při teplotě okolí nebo při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

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

Například se karboxylové kyseliny vzorce II převedou na aktivované deriváty kyseliny vzorce IIb $=Y-COL$, přičemž L představuje skupiny jako například Cl, imidazol

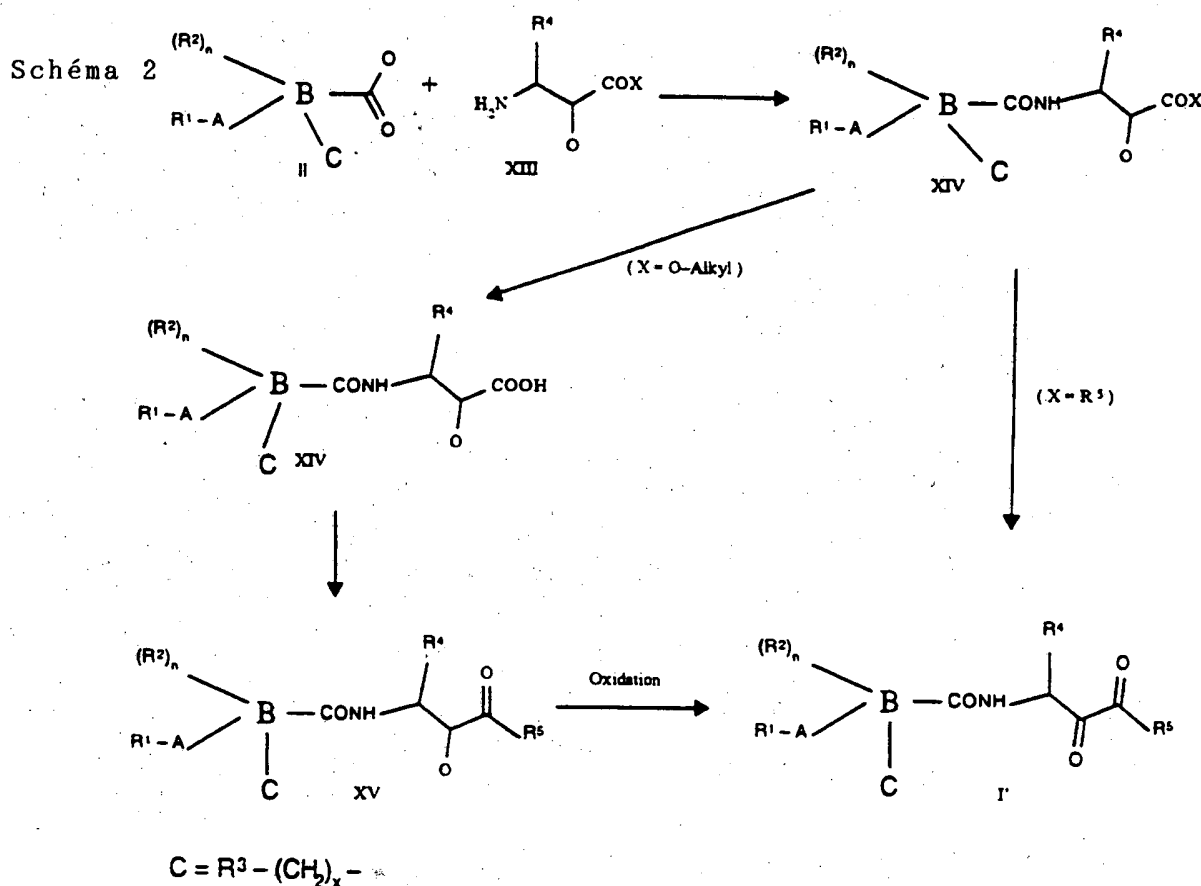
a N-hydroxybenzotriazol, a následně se přidavkem derivátu aminokyseliny $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{COOR}$ převedou na derivát vzorce XI. Tato reakce probíhá v bezvodých, inertních rozpouštědlech jako methylenchlorid, tetrahydrofuran a dimethylformamid při teplotách -20 až $+25$ °C.

Schéma 1



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

Reakce na karbonylbenzamidů vzorce I' nastává rovněž analogicky s postupem od ZhaoZhao Li a kolektivu (viz nahoře). Karbonylová skupina ve vzorci I' se podpoří přidavkem 1,2-ethandithiolu za katalýzy Lewisovou kyselinou, jako je například bortrifluoridetherát, v inertních rozpouštědlech, jako methylenchlorid, při pokojové teplotě, přičemž se vysráží dithian. Tyto deriváty se zreagují aminy R^3-H v polárních rozpouštědlech, jako alkoholy, při teplotách 0 až 80 °C, přičemž se vysráží karbonylamidy vzorce I ($R^4 = Z$ nebo NR^7R^8).



Alternativní způsob je zobrazen ve schématu 2. Oxokarboxylové kyseliny vzorce II se zreagují deriváty kyseliny aminohydroxykarboxylové vzorce XIII (výroba derivátů vzorce XIII viz S.L. Harbenson a kolektiv, J. Med. Chem. 1994, 37, 2918 až 29 nebo J.P. Burkhardt a kolektiv, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-3436) způsoby obvyklými pro peptidickou vazbu (viz shora Houben-Weyl), přičemž se vysráží amidy vzorce XIV. Tyto deriváty alkoholu vzorce XIV se mohou oxidovat na deriváty

oxokarboxylové kyseliny vzorce I podle vynálezu. K tomu se mohou použít různé obvyklé oxidační reakce (viz C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, strany 604 a následující), jako například Swernovy oxidace, nebo oxidace analogické Swernovým oxidacím, přednostně dimethylsulfoxidu s komplexem piridinu a oxidu siřičitého v rozpouštědlech jako methylenchlorid nebo tetrahydrofuran, případně za přídavku dimethylsulfoxidu, při pokojové teplotě, nebo při teplotách -50° až 25° (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), nebo chlornanu sodného s TEMPEM (S.L.Harbenson a kolektiv, viz shora).

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

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

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

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

Sulfoxidy a sulfony jsou dostupné oxidací příslušných thioetherů.

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

Chalkony vznikají kondenzací acetofenonů s aldehydy a mohou se případně převést hydrogenací na analogické alkylové deriváty.

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

Dialkylaminoalkylové substituenty se obdrží redukční aminací aldehydových derivátů s příslušnými aminy za přítomnosti boranů, jako je komplex BH_3 a pyridin nebo Nabhšcn (A.F. Abdel-Magid, C.A. Maryanoff, K.G. Carson, Tetrahedron Lett. 10990, 31, 5595, A.E. Moormann, Synth. Commun. 1993, 23, 789).

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

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

Test cathepsinem B

Inhibice cathepsinu B byla stanovena analogicky podle

metody S. Hasnaina a kolektiv, J. Biol. Chem. 1993, 268, 235-40.

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

Test calpainem I a II

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

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

Hodnota K_i se stanoví podle klasické rovnice pro reversní inhibici:

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

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

Calpain je intracelulární cysteinová proteasa. Inhibitory calpainu musí projít, aby zabránily odbourání intracelulárních proteinů calpainem, membránou buňky. Některé známé inhibitory calpainu, jako například E 64 a leupeptin, překonávají buněčné membrány jen těžko a vykazují proto, ačkoliv představují dobré inhibitory calpainu, jen špatný účinek na buňkách. Cílem proto je nalézt sloučeniny s lepší průchodností membránou. Jako průkaz průchodnosti inhibitorů calpainu membránou se používají humanní destičky.

Odbourání tyrosinkinasy pp60src v destičkách, zprostředkované calpainem

Po aktivaci destiček se štěpí tyrosinkinasa pp60src calpainem. Toto bylo podrobně prověřeno Odou a kolektivem v J. Biolog. Chem., 1993, svazek 268, 12603 až 12608. Přitom se ukázalo, že štěpení pp60src se může zabránit calpeptinem, inhibitorem calpainu. Buněčná efektivita substancí byla testována na základě této publikace. Čerstvá lidská krev smíchaná s citrátem byla 15 minut odstřeďována při 200 g. Čisté plasma bylo zředěno v poměru 1:1 pufrem (pufr: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 0,24 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$, 12 mM NaHCO_3 , 5,6 mM glukosy, 1mM EDTA, pH 7,4). Po odstředění a praní pufrem se nastaví koncentrace destiček na 10^7 buněk/ml. Izolace humanních destiček nastala u RT.

V testovací vsázce byly izolované destičky (2×10^6) inkubovány s různou koncentrací inhibitorů (rozpuštěných

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

Kvantifikace štěpení pp60src se provedla densimetricky, přičemž jako kontroly se použily neaktivované destičky (kontrola 1: žádné štěpení) a destičky ošetřené ionoforem a vápníkem (kontrola 2: odpovídá 100 % štěpení). Hodnota ED_{50} odpovídá koncentraci inhibitoru, při které se intenzita barevné reakce redukuje o 50 %.

Smrt buněk na corticalním neuronu indukovaná glutamatem

Test byl proveden jako u Choi D. W., Maulucci-Gedde M.A. a Kriegstein A. R. (1987) "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture", J. Neurosci, 1989, 7, 357-368.

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

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

Vápníkem zprostředkovaná smrt buňky v buňkách NT2

V humánních buňkách NT2 se vápníkem za přítomnosti ionoforu A23187 vyvolá smrt buněk. 10^5 buněk bylo umístěno 20 hodin před pokusem na mikrotitrační desky. Po této časové prodlevě byly buňky s různými koncentracemi inhibitorů inkubovány za přítomnosti $2,5 \mu\text{M}$ ionoforu a 5 mM vápníku. K reakční vsázce bylo po 5 h přidáno $0,05 \text{ ml}$ XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim). Optická hustota se stanovila přibližně 17 h později podle údajů výrobce v Easy Reader EAR 400 firmy SLT. Optická hustota, při které odumřela polovina buněk, se vypočítá z obou kontrol buňkami bez inhibitorů, které byly inkubovány za přítomnosti a bez přítomnosti ionoforu.

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

a Drugs of the Future 1989, 14, 1059 až 1071).

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

Intracerebrální aplikací excitovaných aminokyselin (EAA - excitatory amino acids) se indukuje tak značné buzení, že v krátkém čase vede ke křečím a ke smrti zvířete. Systémovými, například intraperitonálními, dávkami centrálně působících účinných látek (EAA antagonistů) lze tyto symptomy inhibovat. Poněvadž excesivní aktivace EAA receptorů centrálního nervového systému hraje v patogenezi různých neurologických onemocnění významnou roli, může se z prokázaného EAA antagonismu usuzovat na možnou terapeutickou použitelnost substancí proti takovýmto ZNS onemocněním. Jako míra pro účinnost substancí byla stanovena hodnota ED₅₀, při níž je 50 % zvířat při stanovené dávce buď NMDA nebo AMPA v předchozí dávce měřící substance bez symptomu.

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

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

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

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

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

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

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

látkami a rozpouštědly.

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

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

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

a) Methylester kyseliny 2-(4-fenylpiperazin-1-ylmethyl)benzoové

10,0 g methylesteru kyseliny 2-chlormethylbenzoové, 15 g uhličitanu draselného, 8,8 g fenylpiperazinu a špička špachtle 18-krone-6 se ohřívaly ve 200 ml DMF 5 hodin při 100 °C a následně se 60 hodin míchalo při teplotě okolí. Přebytečný uhličitan draselný se odfiltroval, filtrát se koncentroval a oddělil se zbytek mezi vodou a octanem ethylu. Po usušení organické fáze přes síran hořečnatý a koncentrování rozpouštědla se získalo 16,8 g (100 %) produktu.

b) Kyselina 2-(4-fenylpiperazin-1-ylmethyl)benzoová

16,8 g mezisloučeniny 1a bylo dáno do 150 ml THF a rozpuštěno 1,7 g LiOH ve 150 ml vody při teplotě okolí. Kalný roztok se vyčistil přidavkem 10 ml MeOH. Reakční směs byla 12 hodin míchána při teplotě okolí a hydrolyzována ekvimolárním množstvím 1 M HCl. Reakční směs byla koncentrována na sušinu a zbytek se absorboval v methanolu /toluolu. Po oddělení rozpouštědla se získalo 15,2 g (86 %) produktu ještě obsahujícího sůl.

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

3,0 g mezisloučeniny 1b a 3 ml triethylaminu byly dány do 50 ml DMF. Bylo přidáno 5 g síranu sodného a 30 min se míchalo. Při 0 °C se po sobě přidalo 1,5 g fenylalaninolu, 1,4 g HOBT a 2,1 g EDC a následně se přes noc míchalo při teplotě okolí. Reakční směs se třepala v destilované vodě, alkalicky se nastavila NaHCO_3 , sytila se NaCl a třikrát se extrahovala 100 ml methylenchloridu. Organické fáze byly dvakrát prány vodou a sušeny síranem hořečnatým. Po koncentraci rozpouštědla se získalo 2,5 g (59 %) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-((4-fenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoové

2,3 g mezisloučeniny 1c bylo dáno za přítomnosti 2,4 g triethylaminu do 50 ml DMSO a přidalo se 2,5 g komplexu SO_3 s pyridinem. Přes noc se míchalo při pokojové teplotě. Vsázka se zatřepala do 250 ml destilované vody, alkalicky se nastavila pomocí NaHCO_3 , sytila se NaCl , extrahovala se 100 ml methylenchloridu a sušila se síranem hořečnatým. Po koncentraci rozpouštědla se zbytek rozpustil v THF a pomocí HCl v dioxanu se vysrážel hydrochlorid. Usazenina se odsála a vícekrát se prala etherem, přičemž se získalo 1,9 g (71 %) produktu.

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

Příklad 2

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

a) Methylester kyseliny 2-((4-benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoové

10,0 g methylesteru kyseliny 2-chlormethylenbenzoové a 9,6 g N-benzylpiperazinu bylo analogicky s příkladem 1a zreagováno při 100 °C ve 200 ml DMF v přítomnosti 15 g uhličitanu draselného, přičemž se získalo 17,6 g (100 %) produktu.

b) Kyselina 2-((4-benzylpiperizin-1-yl)methyl)benzoová

17,5 g mezisloučeniny 2a ve 150 ml THF bylo hydrolyzováno analogicky podle příkladu 1b 1,6 g LiOH ve 150 ml vody, přičemž se získalo 9,1 g (54 %) produktu.

c) N-((-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-((4-benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoové

Ke 3,0 g meziproduktu 2b bylo analogicky s příkladem 1c přidáno 60 ml DMF s 3 ml triethylaminu, 1,5 g fenylalaninolu, 1,3 g HOBT a 2,0 g EDC, přičemž se získalo 2,0 g (46 %) produktu.

d) N-(3-fenylpropan-1-ol-2-yl)amid kyseliny 2-((4-benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoové

1,5 g meziproduktu 2c se oxidovalo analogicky s příkladem 1d ve 40 ml DMSO v přítomnosti 2,3 ml triethylaminu 1,9 g komplexu SO₃ s pyridinem ve 20 ml DMSO, přičemž se získaly 0,4 g (21 %) produktu ve formě fumarátu.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,1-2,3 (8H), 2,9-3,0 (1H), 3,3-3,6 (6H), 4,5 (1H), 6,6 (2H), 7,1-7,7 (14H), 9,7 (1H), 10,3 (1H) ppm.

Příklad 3

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

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

-benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoové

K 1,5 g meziprojektu 1b bylo analogicky s příkladem 1c přidáno 40 ml DMF s 0,7 ml triethylaminu, 1,0 g hydrochloridu amidu kyseliny 3-amino-2-hydroxy-4-fenylmásečné, 0,6 g HOBT a 0,9 g EDC, přičemž se získalo 0,8 g (38 %) produktu.

b) N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 2-((4-benzylpiperizin-1-yl)methyl)benzoová

0,7 g mezisloučeniny 3a se oxidovalo analogicky s příkladem 1d ve 20 ml DMSO za přítomnosti 0,8 g triethylaminu pomocí 0,7 g komplexu SO₃ s pyridinem, přičemž se získalo 0,1 g (18 %) produktu ve formě volných zásad.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,3 (4H), 2,8-3,5 (8H), 5,3 (1H), 6,7-7,5 (16H), 7,8 (1H), 8,1 (1H), 10,3 (1H) ppm.

Příklad 4

N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 2-(4-((3-methylfenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoové

a) Methylester kyseliny 2-(4-((3-methylfenyl)piperazin-1-yl)-methyl)benzoové

4,0 g methylesteru kyseliny 2-chlormethylbenzoové a 4,4 g 3-methylfenylpiperazinu se ohřívaly ve 200 ml DMF v přítomnosti 4,5 g uhličitanu draselného 3 hodiny při 140 °C. Reakční směs se vytřepala ve vodě a třikrát se extrahovala octanem ethylu. Spojené organické fáze se třikrát praly nasyceným roztokem kuchyňské soli, sušily se pomocí síranu hořečnatého a koncentrovaly se, přičemž se získalo 6,5 g (92 %) produktu.

b) Kyselina 2-(4-((3-methylfenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoová

5,9 g meziprojektu 4a se rozpustilo v 75 ml THF a analogicky s příkladem 1b se hydrolyzovalo 0,9 g LiOH v 75 ml vody, přičemž se získalo 2,9 g (51 %) produktu.

c) N-(1-karbamoyl-1-ol-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 2-(4-((3-methylfenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoové

1,8 g mezisloučeniny 4b se dalo analogicky s příkladem 1c do 50 ml DMF v přítomnosti 2,7 ml triethylaminu a postupně se přidalo 0,8 g HOBT, 1,3 g hydrochloridu amidu kyseliny 3-amino-2-hydroxy-4-fenylmásečné a 1,2 EDC, přičemž se získalo 1,4 g (50 %) produktu.

d) N-(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amid kyseliny 2-(4-((3-methylfenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoové

1,2 g mezisloučeniny 4c se rozpustilo analogicky s příkladem 1d ve 30 ml DMSO a v přítomnosti 1,5 ml triethylaminu se oxidovalo s 1,6 g komplexu SO₃ s pyridinem, přičemž se získalo 1,0 g (83 %) produktu.

MS:m/e = 484 (M⁺)

Příklady 5 a 6 byly syntetizovány analogicky s příkladem 1.

Příklad 5

Fumarát N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amidu kyseliny 3-((4-fenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoové

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,5 (4H), 2,9 (1H), 3,2 (4H), 3,3 (1H), 3,7 (2H), 4,5 (1H), 6,6 (2H), 6,75 (1H), 6,9 (2H), 7,2 (2H), 7,2-7,3 (5H), 7,45 (1H), 7,55 (1H), 7,75 (1H), 7,9 (2H), 8,9 (1H), 9,7 (1H) ppm.

Příklad 6

N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny 3-((4-(2-tert-butyl-4-trifluormethylpyrimidin-5-yl)homopiperazin-1-yl)methyl)benzoové

MS:m/e = 568 ($M^+ + 1$)

Příklad 7

N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny 4-(N-(3,4-dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoové

a) Kyselina 4-(N-(3,4-dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoová

11,5 g N-(3,4-dioxomethylen)benzyl-N-methylaminu se dalo do 15,5 g triethylaminu a přidalo se 15,0 g kyseliny 4-brommethylbenzoové ve 100 ml THF. Reakční směs se krátce ohřívala k refluxu a následně se 15 hodin míchala při teplotě okolí. Po odfiltrování soli byl koncentrován matečný louh, zbytek se rozpustil v octanu ethylu a pral se vodou. Vodnatá fáze se nastavila alkalicky a víckrát se extrahovala octanem ethylu, přičemž se získalo 6,6 g (32 %) produktu jako bílé pevné látky.

b) N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny 4-(N-(3,4-dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoové

4,4 g mezisloučeniny 5a se dalo analogicky s příkladem 1c do 50 ml DMF v přítomnosti 2,9 ml trimethylaminu a po sobě se přidalo 1,8 g HOBT, 2,0 g fenylalaninu a 2,8 g EDC, přičemž se získalo 2,3 g (40 %) produktu.

c) N-(3-fenylpropan-1-yl-2-yl)amid kyseliny (N-(3,4-dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoové

2,0 g meziprojektu 5b se rozpustilo analogicky s příkladem 1d v 60 ml DMSO a v přítomnosti 1,8 ml triethylaminu

se oxidovalo 2,1 g komplexu SO_3 s pyridinem, přičemž se získalo 1,3 g (68 %) produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 2,9 (3H), 3,2 (2H), 4,3-4,9 (5H), 6,1 (2H), 6,6 (1H), 6,9 (3H), 7,2-7,4 (5H), 7,8 (2H), 8,25 (2H) ppm.

MS:m/e = 430 (M^+)

Příklady 8 až 28 jsou analogické s příkladem 7

Příklad 8

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-(N-benzyl-N-methylaminometyl)benzoové

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 2,9 (3H), 3,2 (2H), 4,3-5,0 (5H), 6,7 (1H), 7,25-7,5 (8H), 7,55 (2H), 7,8 (2H), 8,2 (2H) ppm.

MS:m/e = 386 (M^+)

Příklad 9

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-(N-(4-methoxy)benzyl-N-methylaminometyl)benzoové

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 2,9 (3H), 3,3 (2H), 4,0 (3H), 4,3-4,9 (5H), 6,7 (1H), 7,1-7,4 (7H), 7,5 (2H), 7,8 (2H), 8,2 (2H) ppm.

MS:m/e = 416 (M^+)

Příklad 10

N-(3-butan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-(N-benzyl-N-methylaminometyl)benzoové

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 1,1 (3H), 1,6 (2H), 2,0 (3H), 2,9 (3H),

4,3-4,5 (3H), 4,7 (1H), 4,8 (1H), 6,6 (1H), 7,3-7,6 (5H), 7,8 (2H), 8,3 (2H) ppm.

MS:m/e = 338 (M⁺)

Příklad 11

N-(3-butan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-(N-(3,4-dioxymethylen)-benzyl-N-methylaminometyl)benzoové

¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 1,1 (3H), 1,6 (2H), 1,9 (2H), 2,9 (3H), 4,25-4,6 (4H), 4,75 (1H), 6,1 (2H), 6,6 (1H), 6,9 (3H), 7,8 (2H), 8,3 (2H) ppm.

MS:m/e = 382 (M⁺)

Příklad 12

N-(3-butan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-(N-(4-methoxy)benzyl-N-methylaminometyl)benzoové

MS:m/e = 382 (M⁺)

Příklad 13

N-(3-cyklohexylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-(N-(3,4-dioxy-methylen)benzyl-N-methylaminometyl)benzoové

¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 1,0-2,0 (13H), 2,9 (3H), 4,3-4,9 (4H), 6,1 (2H), 6,6 (1H), 6,9 (3H), 7,8 (2H), 8,3 (2H) ppm.

MS:m/e = 436 (M⁺)

Příklad 14

N-(3-cyklohexylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-(N-(4-benzyl-N-methylaminomethyl)benzoové

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1,0-1,8$ (13H), 2,1 (3H), 3,4 (2H), 3,5 (2H), 4,3 (1H), 7,1-7,4 (5H), 7,5 (2H), 7,8 (2H), 8,8 (1H), 9,5 (1H) ppm.

Příklad 15

N-(3-cyklohexylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-(N-(4-methoxy)-benzyl-N-methylaminomethyl)benzoové

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,0-1,8$ (13H), 2,1 (3H), 3,4 (2H), 3,5 (2H), 3,7 (3H), 4,3 (1H), 6,8 (2H), 7,25 (2H), 7,5 (2H), 7,9 (2H), 8,8 (1H), 9,5 (1H) ppm.

Příklad 16

N-(3-cyklohexylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((2-fenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoové

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

Příklad 17

N-(3-butan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((2-fenylpyrrolid-1-yl)-methyl)benzoové

MS:m/e = 364 (M^+)

Příklad 18

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((2-fenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoové

MS:m/e = 412 (M^+)

Příklad 19

N-(3-cyklohexylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((1,2,3,4-di-

hydrochinolin-1-yl)methyl)benzoové

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

MS:m/e = 404 (M^+)

Příklad 20

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((1,2,3,4-dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoové

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 1,9 (2H), 2,75 (2H), 2,9 (1H), 3,4 (2H), 4,4 (1H), 4,5 (2H), 6,3 (2H), 6,8 (2H), 7,1-7,25 (5H), 7,3 (2H), 7,7 (2H), 8,8 (1H), 9,5 (1H) ppm.

MS:m/e = 398 (M^+)

Příklad 21

N-(3-butan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((1,2,3,4-dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoové

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

MS:m/e = 350 (M^+)

Příklad 22

N-(3-cyklohexyl-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoové

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 0,9-1,8 (13H), 2,7-2,9 (4H), 3,6 (2H), 3,75 (2H), 4,4 (1H), 6,9-7,1 (4H), 7,4 (2H), 7,8 (2H), 8,8 (1H),

9,5 (1H) ppm.

MS:m/e = 404 (M⁺)

Příklad 23

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoové

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,7 (2H), 2,8 (2H), 2,9 (1H), 3,2 (1H), 3,5 (2H), 3,7 (2H), 4,5 (1H), 6,9-7,1 (4H), 7,2-7,3 (5H), 7,5 (2H), 7,75 (2H), 8,8 (1H), 9,5 (1H) ppm.

MS:m/e = 398 (M⁺)

Příklad 24

Hydrochlorid N-(3-butan-1-al-2-yl)amidu kyseliny 4-((1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoové

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0,9 (3H), 1,2-2,0 (4H), 3,0 (1H), 3,3 (2H), 3,6 (1H), 4,1-4,6 (5H), 7,2 (4H), 7,8 (2H), 8,0 (2H), 9,0 (1H), 9,5 (1H), 11,75 (1H) ppm.

Příklad 25

N-(3-cyklohexylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((6,7-dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoové

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0,9-1,9 (13H), 2,7 (4H), 3,4 (2H), 3,6 (3H), 3,65 (2H), 3,7 (3H), 4,3 (1H), 6,5 (1H), 6,6 (1H), 7,5 (2H), 7,8 (2H), 8,8 (1H), 9,5 (1H) ppm.

MS:m/e = 464 (M⁺)

Příklad 26

N-(3-fenylpropan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((6,7-dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoové

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 2,7 (4H), 2,9 (1H), 3,25 (1H), 3,6 (6H), 3,7 (2H), 4,5 (1H), 6,6 (1H), 6,7 (1H), 7,2-7,3 (5H), 7,4 (2H), 7,8 (2H), 8,9 (1H), 9,6 (1H) ppm.

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

Příklad 27

N-(3-butan-1-al-2-yl)amid kyseliny 4-((6,7-dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoové

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 0,9 (3H), 1,4 (1H), 1,5-1,8 (2H), 2,7 (4H), 3,4 (2H), 3,7 (3H), 3,75 (3H), 3,8 (2H), 4,3 (1H), 6,6 (1H), 6,7 (1H), 7,4 (2H), 7,8 (2H), 8,8 (1H), 9,5 (1H) ppm.

MS:m/e = 410 (M^+)

Příklad 28

N-(3-butan-1-al-2-yl)amid kyseliny 2-((1,2,3,4-dihydroisochinolin-1-yl)methyl)benzoové

MS:m/e = 441 (M^+)

Tabulka 1

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
1	Bu	SO ₂ NH	H				H
2	2-Py	SO ₂ NH	H				H
3		SO ₂ NH	H				H
4		SO ₂ NH	H				H

№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
5	Ph	CH ₂ O	H				H
6	2-Py	CH ₂ O	H				H
7	Bu	SO ₂ NH	H				H
8	naft	SO ₂ NH	H				H
9	naft	SO ₂ NH	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\ \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
10	Ph	SO ₂ NH	H			Ph	H
11	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
12	naft	SO ₂ NH	H				CONH ₂
13	Ph	-O-	H				H
14	Ph	-S-	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
15	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
16	2-Py	SO ₂ NH	H				H
17		SO ₂ NH	H				H
18	Ph	-O-	H				H
19	Ph	-S-	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
20	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
21		SO ₂ NH	H				H
22	Ph	SO ₂ NH	H		Et ₂ N		H
23	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
24	2-Py	SO ₂ NH	H				H

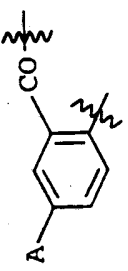
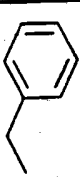
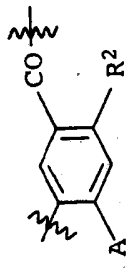
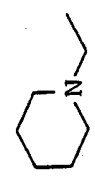
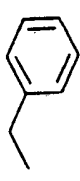
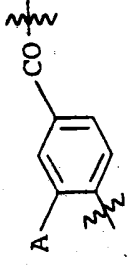
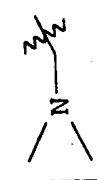
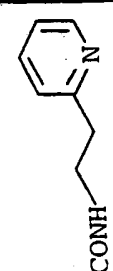
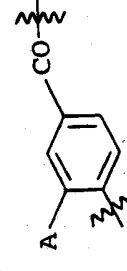
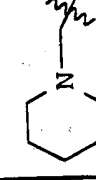
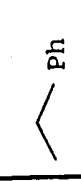
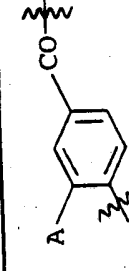
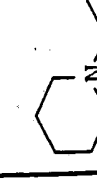
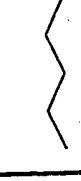
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
25	Ph	-O-	H				CONH ₂
26	2-Py	SO ₂ NH	H				H
27	Ph	-O-	H				CONH ₂
28	Ph	-O-	H				H
29	neft	SO ₂ NH	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
30	Bu	SO ₂ NH	H				H
31	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
32	Ph	-O-	H				H
33		SO ₂ NH	H				CONH ₂
34		SO ₂ NH	H				H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
35	Ph	-O-	H		Et ₂ N —		CONH ₂
36	Ph	-O-	H		Et ₂ N —		
37		SO ₂ NH	H				
38	Ph	CONH	MeO		Me ₂ N —		H
39	neft	CONH	MeO		Et ₂ N —		H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} - \text{C} - \text{C} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
40	Ph	CONH	Et			H	
41	Bu	SO ₂ NH	H			Ph	H
42	naft	CONH	Et				H
43	Ph		Et				H
44		SO ₂ NH	H				CONH ₂

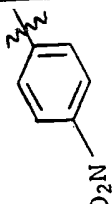
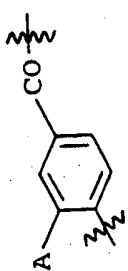
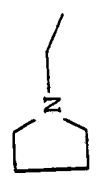
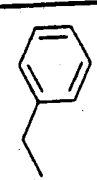
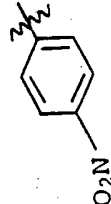
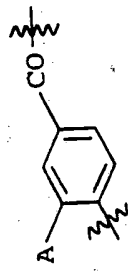
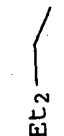
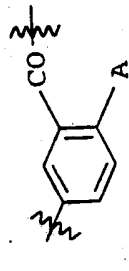
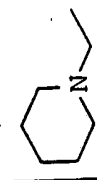
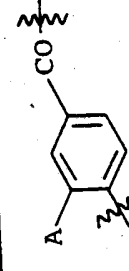
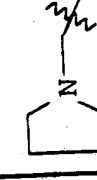
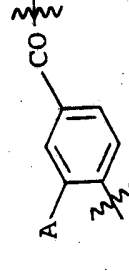
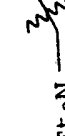
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\ \parallel \\ \text{CO} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
45	Ph		MeO		Me ₂ N —		H
46	Bu	SO ₂ NH	H			— Ph	CONH ₂
47	naft	SO ₂ NH	H				H
48	H	m=O=O	H				H
49	Ph	-O-	H				H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
50	Ph	-O-	H		Me ₂ N—CH ₂ —CH ₂ —		CONH ₂
51	naft	CONH	MeO				CONH ₂
52	Bu	SO ₂ NH	H				
53	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂
54	2-Py	SO ₂ NH	H				H

№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
55	Ph	CONH	MeO				CONH ₂
56	Bu	SO ₂ NH	H				H
57		SO ₂ NH	H		Me ₂ N		CONH ₂
58		SO ₂ NH	H				H
59		SO ₂ NH	H		Et ₂ N		H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{B} \text{---} \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{A} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
60	Ph	CONH	Et				CONH ₂
61	Ph	-O-	H				H
62	Ph	-O-	H				H
63	Ph	-O-	H				CONH ₂
64	Ph	-O-	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
65	Ph	CONH	MeO				CONH ₂
66	Ph	SO ₂ NH	H			Ph	
67	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂
68	Ph	SO ₂ NH	H				H
69	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂

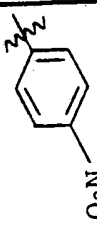
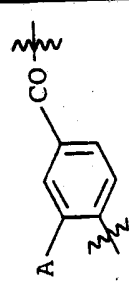
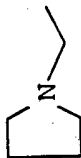
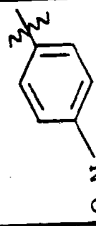
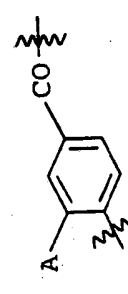
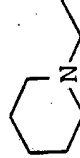
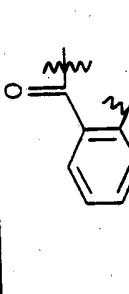
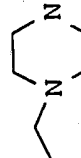
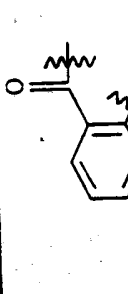
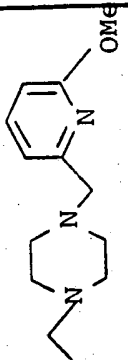
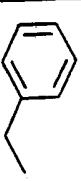
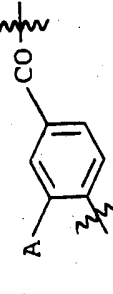
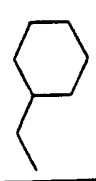
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
70		SO ₂ NH	H				H
71		SO ₂ NH	H				CONH ₂
72	Ph	CONH	Et				H
73	Bu	SO ₂ NH	H				
74	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
75	naft	SO ₂ NH	H				H
76		SO ₂ NH	H				H
77		SO ₂ NH	H				CONH ₂
78		SO ₂ NH	H				CONH ₂
79		SO ₂ NH	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} - \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
80	naft	CONH	MeO				H
81	naft	SO ₂ NH	H				CONH ₂
82	naft	SO ₂ NH	H				H
83		SO ₂ NH	H			Ph	CONH ₂
84		SO ₂ NH	H				CONH ₂

	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
85	Ph	—O—	H				CONH ₂
86	Ph	—S—	H				H
87	Ph	—O—	H				H
88	Ph	—O—	H				CONH ₂
89	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
90	naft	SO ₂ NH	H				H
91	2-py	SO ₂ NH	H				H
92	2-py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
93		SO ₂ NH	H				CONH ₂
94		SO ₂ NH	H				H

№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
95		SO ₂ NH	H			Ph	CONH ₂
96		SO ₂ NH	H			Ph	H
97	H	m=O=O	H				
98	H	m=O=O	H				CONH ₂
99	Bu	SO ₂ NH	H		Et ₂ N — 		CONH ₂

№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
100	Ph	SO ₂ NH	H				H
101	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
102	H	m=O=O	H				H
103	H	m=O=O	H				H
104	Bu	SO ₂ NH	H				

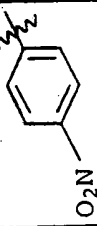
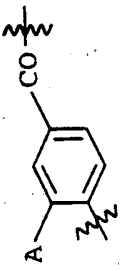
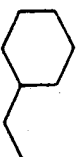
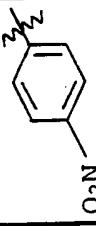
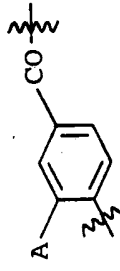
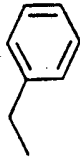
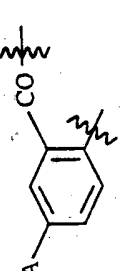
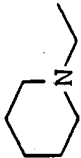
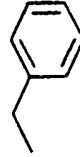
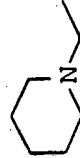
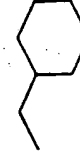
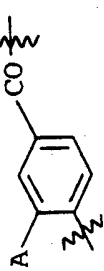
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} R^2 \text{ O} \\ \parallel \\ A - B - \text{---} \\ \quad \quad \\ R^3 - (CH_2)_x \quad \quad R^4 - (CH_2)_x \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
105	Ph	SO ₂ NH	H			H	
106	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
107	H	m=O=O	H				CONH ₂
108	H	m=O=O	H				CONH ₂
109	H	m=O=O	H				H

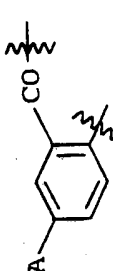
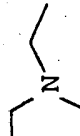
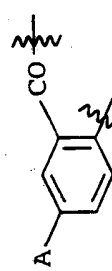
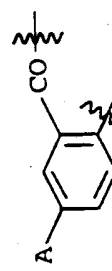
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
110	H	m=O=O	H			Ph	H
111	Ph	SO ₂ NH	H			Ph	CONH
112	Ph	SO ₂ NH	H			Ph	CONH ₂
113	2-Py	SO ₂ NH	H			Ph	H
114		SO ₂ NH	H			Ph	CONH ₂

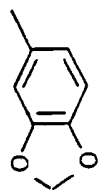
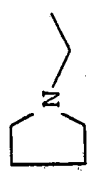
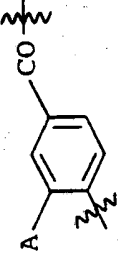
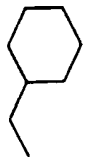
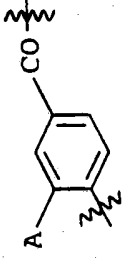
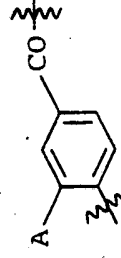
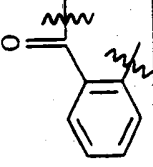
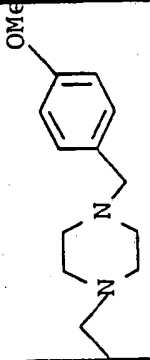
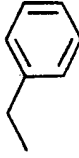
08.01.01

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
115		SO ₂ NH	H		Et ₂ N —		H
116	H	m=O=O	H				H
117	H	m=O=O	H				H
118	Ph	SO ₂ NH	H				H
119	naft	SO ₂ NH	H		Et ₂ N —		CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
120	H	SONH ₂	H				H
121	Ph	—O—	H				H
122	Ph	—O—	H				H
123	Ph	SO ₂ NH ₂	H				H
124	naft	SO ₂ NH ₂	H				CONH ₂

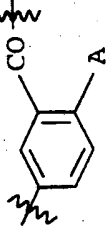
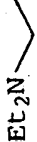
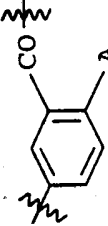
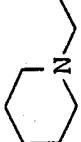
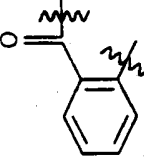
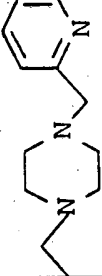
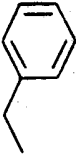
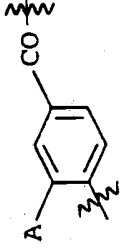
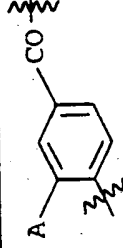
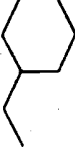
№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
125		SO ₂ NH ₂	H		Me ₂ N — 		H
126		SO ₂ NH ₂	H		Me ₂ N — 		CONH ₂
127	Ph	—S—	H				CONH ₂
128	Ph	—S—	H				CONH ₂
129	Bu	SO ₂ NH ₂	H		Et ₂ N — 		H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
135	3-PY	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —Ph	CONH ₂
136	4-PY	CH ₂ O	H			—CH ₂ —Ph	H
137	2-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —C ₆ H ₅	H
138	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	H
139		CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —C ₆ H ₁₁	CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} R^2 \quad O \\ \quad \quad \parallel \\ A - B - \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ R^3 - (CH_2)_x \quad \quad \quad \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
140		CH ₂ O	H				H
141	Ph	CONH ₂	H				CONH ₂
142	naft	CONH ₂	H				CONH ₂
143	naft	CONH ₂	H				CONH ₂
144	H	m=O=O	H				CONH ₂

№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} - \text{R}^5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
145	2-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N —	— Ph	H
146	3-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N —	—	CONH ₂
147		CH ₂ O	H			— Ph	H
148	H	m=O=O	H			— Ph	H
149	Ph	CONH	H			—	H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
150	naft	CONH	H				H
151	Ph		H				H
152	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
153	2-Tol	CH ₂ O	H				H
154	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
155	MeO — 	CH ₂ O	H				H
156	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
157	H	m=O=O	H				CONH ₂
158	naft	CONH	H		Me ₂ N		H
159	Ph	CONH	H		Me ₂ N		CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
160	H	m=O=O	H				H
161	Ph	CH ₂ O	H				H
162	2-Py	CH ₂ O	H				H
163	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
164	3-Py	CH ₂ O	H				H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
165	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N—	—	CONH ₂
166		CH ₂ O	H		Me ₂ N—	—Ph	H
167		CH ₂ O	H			—Ph	H
168	4-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N—	—Ph	CONH ₂
169	Ph	SO ₂ NH	MeO			—Ph	H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\ \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
170	naft	SO ₂ NH	MeO		Me ₂ N —	— Ph	H
171	3-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N —	—	CONH ₂
172	Ph	CONH	H				H
173	naft	CONH	H				H
174	Bu	SO ₂ NH	Et		Et ₂ N —		CONH ₂

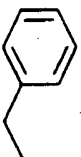
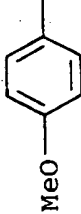
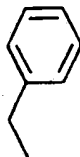
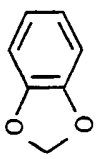
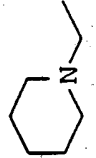
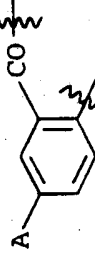
№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
175	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N—		H
176	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N—		CONH ₂
177	4-Py	CH ₂ O	H				H
178	4-Py	CH ₂ O	H				H
179	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂

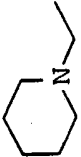
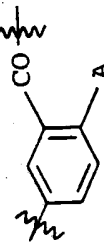
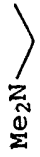
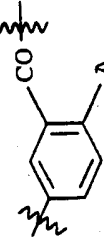
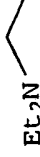
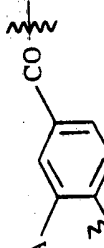
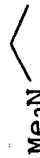
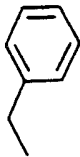
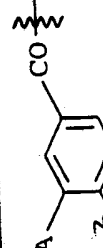
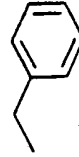
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
180	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
181	H	m=O=O	H				CONH ₂
182	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
183	2-Py	CH ₂ O	H				H
184		CH ₂ O	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
185	Ph	CONH	H		Me ₂ N —		CONH ₂
186	naft.	CONH	H		Me ₂ N —		H
187	Ph		H		Me ₂ N —		H
188	3-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N —		H
189	3-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N —		H

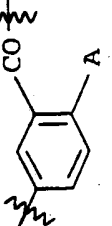
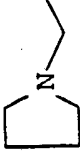
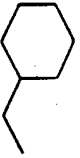
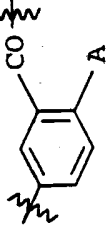
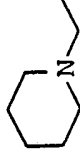
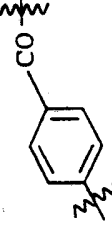
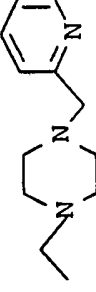
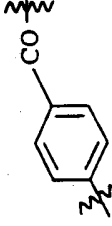
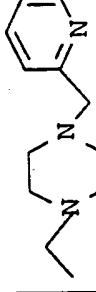
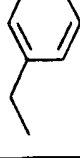
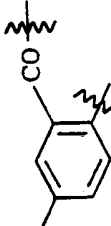
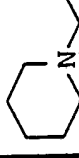
№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
190	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
191	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
192		CH ₂ O	H				H
193	H	m=O=O	H				H
194	Ph	CONH	H				CONH ₂

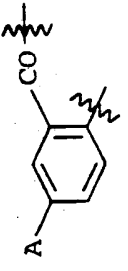
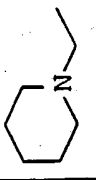
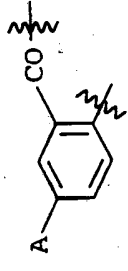
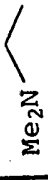
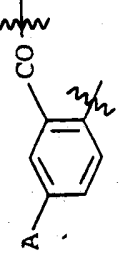
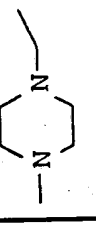
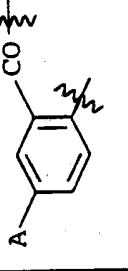
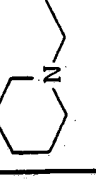
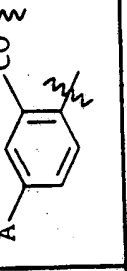
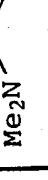
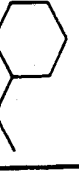
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
195	naft	CONH	H				CONH ₂
196	H	m=O=O	H				CONH ₂
197	2-PY	CH ₂ O	H				H
198	3-PY	CH ₂ O	H				CONH ₂
199	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \quad \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
200	Ph	CH ₂ O	H		Et ₂ N—		H
201		CH ₂ O	H		Me ₂ N—		CONH ₂
202	4-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—		H
203		CH ₂ O	H				CONH ₂
204	2-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—		CONH ₂

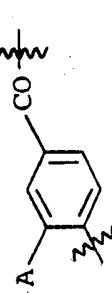
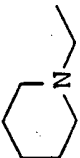
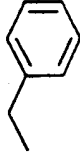
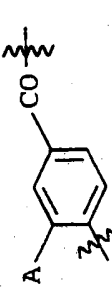
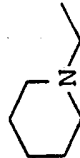
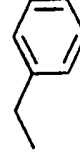
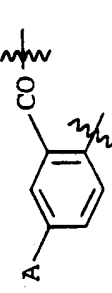
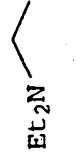
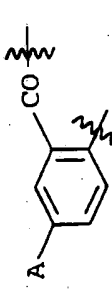
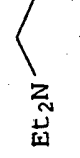
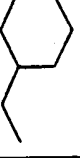
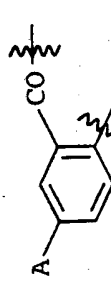
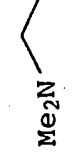
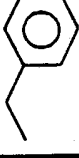
№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
205	Ph	CH ₂ O	H				H
206	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
207	2-Tol	CH ₂ O	H				H
208	Ph	CONH	H				H
209	naft	CONH	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
210	3-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —	Ph	H
211	4-Py	CH ₂ O	H				H
212	MeO—C ₆ H ₄ —	CH ₂ O	H		Et ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
213	Ph		H		Me ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
214	Ph	CONH	H		Me ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} = \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
215		CH ₂ O	H				CONH ₂
216	3-Tol	CH ₂ O	H				H
217	H	m=O=O	H				CONH ₂
218	H	m=O=O	H				H
219	2-Py	CH ₂ O	H				H

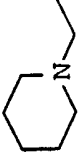
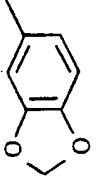
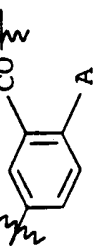
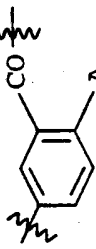
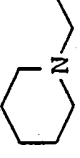
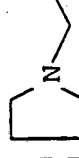
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
220	3-Py	CH ₂ O	H				H
221	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
222	4-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
223	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
224	MeO-C ₆ H ₅	CH ₂ O	H				H

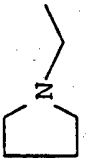
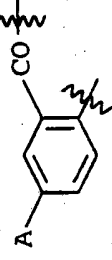
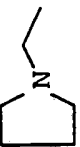
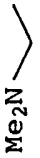
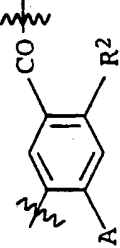
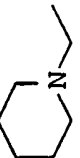
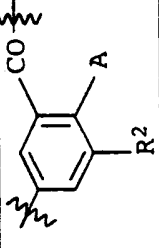
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
225	4-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N—CH ₂ —	—Ph	H
226	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
227	3-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —		H
228		CH ₂ O	H				H
229	H	m=O=O	H				CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
230	Ph	CONH	H				CONH ₂
231	naft	CONH	H				CONH ₂
232	2-Tol	CH ₂ O	H				H
233	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
234	3-Py	CH ₂ O	H				H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
235	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
236		CH ₂ O	H				H
237		CH ₂ O	H				H
238		CH ₂ O	H				H
239		CH ₂ O	H				CONH ₂

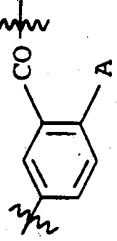
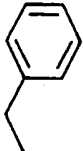
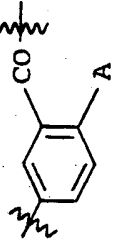
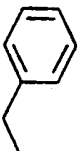
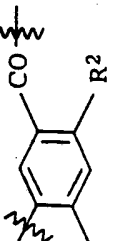
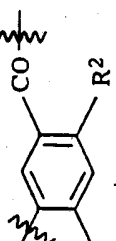
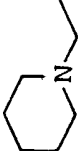
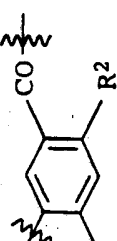
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \\ \\ \text{A} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
240	H	m=O=O	H				
241	Ph	CH ₂ O	H				H
242	3-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
243	4-Py	CH ₂ O	H				H
244	2-Tol	CH ₂ O	H				H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
245	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
246		CH ₂ O	H		Me ₂ N—		H
247		CH ₂ O	H		Et ₂ N—		H
248	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
249	Ph	CONH	H				H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
260		CH ₂ O	H				H
261	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
262	Ph	CH ₂ O	H				H
263	Bu	SO ₂ NH	MeO				H
264	naft	SO ₂ NH	Et				H

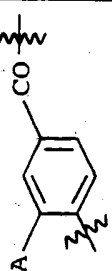
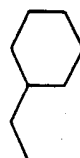
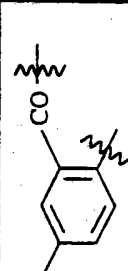
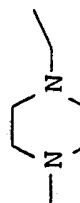
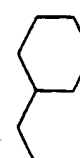
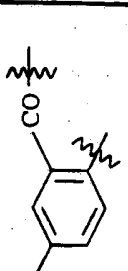
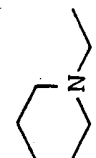
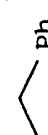
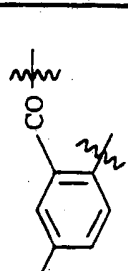
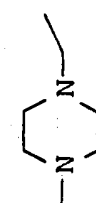
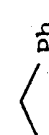
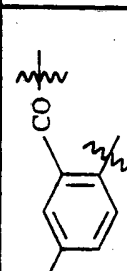
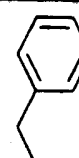
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
265	4-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N —		CONH ₂
266	3-Tol	CH ₂ O	H			Ph	H
267	Ph	CONH	H		Et ₂ N —	Ph	CONH ₂
268	Ph		H		Et ₂ N —	Ph	CONH ₂
269	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂

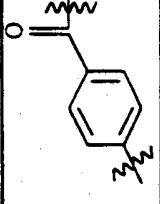
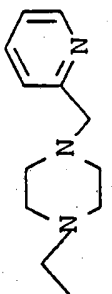
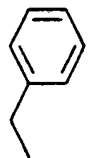
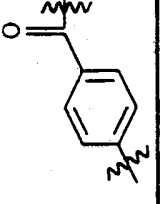
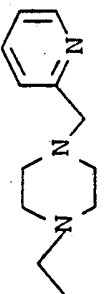
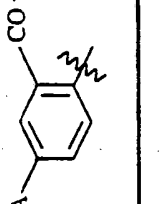
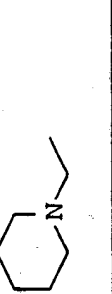
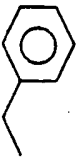
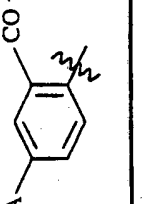
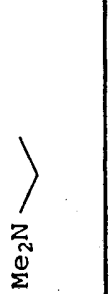
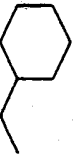
Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{A} \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
270	2-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N —	Ph	CONH ₂
271	Ph	CH ₂ O	H		Me ₂ N —		H
272	3-Py	CH ₂ O	H			Ph	CONH ₂
273		CH ₂ O	H			Ph	CONH ₂
274	Ph	SO ₂ NH	Et		Et ₂ N —	Ph	H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\ \parallel \\ \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} \text{C} \\ \mid \quad \mid \\ \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \quad \text{---} \text{---} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
275		CH ₂ O	H		Et ₂ N---CH ₂ ---		CONH ₂
276	naft	SO ₂ NH	Et		Me ₂ N---CH ₂ ---		CONH ₂
277	Ph	SO ₂ NH	MeO		Me ₂ N---CH ₂ ---		H
278	naft	SO ₂ NH	MeO				H
279	Bu	SO ₂ NH	MeO		Me ₂ N---CH ₂ ---		H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
280	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
281		CH ₂ O	H				H
282	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
283		CH ₂ O	H				H
284	2-Py	CH ₂ O	H				H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\ \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
285	2-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N —		CONH ₂
286	3-Py	CH ₂ O	H			Ph	H
287		CH ₂ O	H			Ph	CONH ₂
288	2-Tol	CH ₂ O	H				H
289	Ph		H		Et ₂ N —		CONH ₂

№.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
290	Ph	CONH	H		Et ₂ N —		CONH ₂
291	4-Py	CH ₂ O	H				H
292	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
293	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
294	2-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N —		CONH ₂

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\ \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} \text{C} \\ \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
295	H	m=O=O	H				H
296	H	m=O=O	H				H
297	3-Tol	CH ₂ O	H				H
298	2-Py	CH ₂ O	H				H

Č.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
299	 MeO—C ₆ H ₄ —	CH ₂ O	H	 A—C ₆ H ₄ —CO—	 Me ₂ N—CH ₂ CH ₂ CH ₃		CONH ₂
298	2-Tol	CH ₂ O	H	 A—C ₆ H ₄ —CO—			H

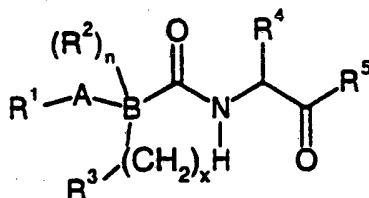
PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI

120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

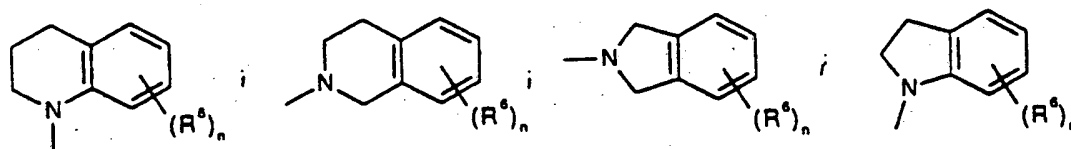
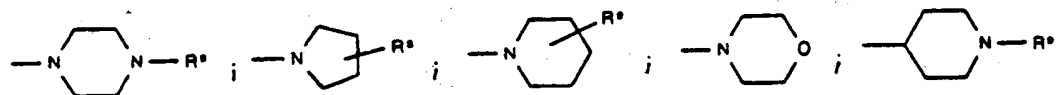
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Amidy obecného vzorce I



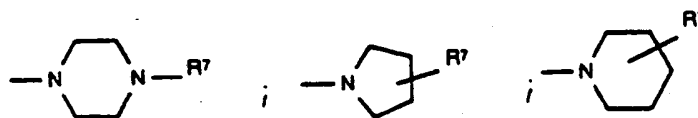
a jejich tautomerní a izomerní formy, možné enantiomerní a diastereomerní formy a rovněž možné fyziologicky snesitelné soli, v nichž mají proměnné následující význam:

- R^1 značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C_1 - C_6 -alkyl, fenyl, naftyl, chinoliny, pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyridazyl, chinazolyl, chinoxalyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, furanyl a indolyl, přičemž kruhy jsou případně ještě substituovány až 3 radikály R^6 ,
- R^2 značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C_1 - C_6 -alkyl, rozvětvený nebo nerozvětvený O - C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkinyl, C_1 - C_6 -alkyl-fenyl, C_2 - C_6 -alkenyl-fenyl, C_2 - C_6 -alkinyl-fenyl, 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,
- R^3 představuje NR^7R^8 nebo kruh jako

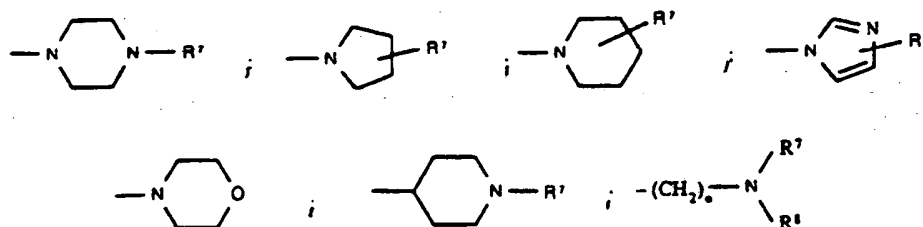


- R^4 značí rozvětvený, nebo nerozvětvený $-C_1$ - C_6 -alkyl, který ještě může nést fenylový, pyridylový, thienylový, cyklohexylový, indolylový, nebo naftylový kruh, který je případně substituován maximálně dvěma substituenty R^6 ,

- R^5 značí vodík, $COOR^{11}$ a $CO-Z$, kde Z značí $NR^{12}R^{13}$ a



- R^6 značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C_1 - C_4 -alkyl, -O- C_1 - C_4 -alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, $COOH$, COO - C_1 - C_4 -alkyl, -NHCO- C_1 - C_4 -alkyl, -NHCO-fenyl, -NHSO₂- C_1 - C_4 -alkyl, -NHSO₂-fenyl, -SO₂- C_1 - C_4 -alkyl a -SO₂-fenyl,
- R^7 značí vodík, přímý, nebo rozvětvený C_1 - C_6 -alkyl, který je případně substituován fenylovým kruhem, který je případně ještě substituován jedním nebo dvěma substituenty R^{10} ,
- R^8 značí vodík, přímý, nebo rozvětvený C_1 - C_6 -alkyl, který je případně substituován fenylovým kruhem, který je případně ještě substituován jedním nebo dvěma substituenty R^{10} ,
- R^9 značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C_1 - C_6 -alkyl, který ještě případně nese substituent R^{16} , fenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, pyrazyl, naftyl, chinoliny, imidazolyl, který ještě případně nese jeden nebo dva substituenty R^{14} ,
- R^{10} značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C_1 - C_4 -alkyl, -O- C_1 - C_4 -alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, $COOH$, COO - C_1 - C_4 -alkyl, -NHCO- C_1 - C_4 -alkyl, -NHCO-fenyl, -NHSO₂- C_1 - C_4 -alkyl, -NHSO₂-fenyl, -SO₂- C_1 - C_4 -alkyl a -SO₂-fenyl,
- R^{11} značí vodík, přímý, nebo rozvětvený C_1 - C_6 -alkyl, který je případně substituován fenylovým kruhem, který je případně ještě substituován jedním nebo dvěma substituenty R^{10} ,
- R^{12} značí vodík, rozvětvený a nerozvětvený C_1 - C_6 -alkyl a



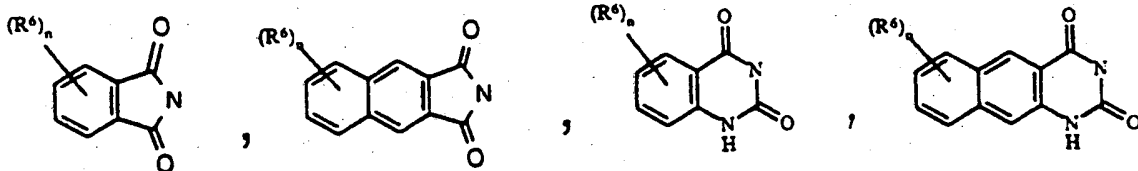
R^{13} značí vodík, rozvětvený, nebo rozvětvený C_1-C_6 -alkyl, který je případně substituován fenylovým kruhem, který případně ještě nese substituent R^{10} ,

R^{14} značí vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C_1-C_6 -alkyl, rozvětvený, nebo nerozvětvený $O-C_1-C_6$ -alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO- C_1-C_4 -alkyl nebo dva radikály R^{14} představuje můstek $OC(R^{15})_2O$,

R^{15} značí vodík, rozvětvený a nerozvětvený C_1-C_5 -alkyl,

R^{16} značí fenylový, pyridylový, pyrimidylový, pyridazylový, pyrazylový, pyrrolylový, naftylový, chinolinylový a imidazolylový radikál, který ještě případně nese jeden nebo dva substituenty R^6 ,

A značí $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO_2-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_o-CO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-NHCO-$, $-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-NHSO_2-CH_2)_o-$, $-NH-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$, $-CH=CH-CONH-$,
 R^1-A dohromady také znamená



B značí fenyln, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol a thiazol a

x značí 1, 2 nebo 3

n značí číslo 0, 1 nebo 2 a

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

2. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

B pyridin, nebo fenyln,

R^5 vodík,

R^9 vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C_1-C_6 -alkyl, který ještě nese substituent R^{16} ,

R^{16} fenyln, který ještě případně nese jeden nebo dva substituenty R^{14} ,

n 0 a 1 a

x 1.

3. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

B pyridin, nebo fenyl,

R⁵ CONR¹²R¹³,

R⁹ vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₆-alkyl, který ještě nese substituent R¹⁶,

R¹⁶ fenyl, který ještě případně nese jeden nebo dva substituenty R¹⁴,

n 0 a 1 a

x 1.

4. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

B pyridin, nebo fenyl,

R² vodík,

R⁵ vodík,

R⁹ vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₆-alkyl, který ještě nese substituent R¹⁶,

R¹⁶ fenyl, který ještě případně nese jeden nebo dva substituenty R¹⁴,

n 0 a 1 a

x 1.

5. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

B pyridin, nebo fenyl,

R² vodík,

R⁵ CONR¹²R¹³,

R⁹ vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₆-alkyl, který ještě nese substituent R¹⁶,

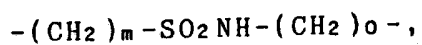
R¹⁶ fenyl, který ještě případně nese jeden nebo dva substituenty R¹⁴,

n 0 a 1 a

x 1.

6. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

A $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$,
 $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$,



B pyridin, nebo fenyl,

R² vodík,

R⁵ vodík,

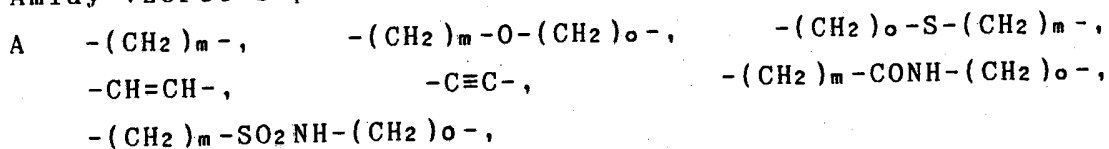
R⁹ vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₈-alkyl, který ještě případně nese substituent R¹⁶,

R¹⁶ fenyl,

m, n, o 0 a 1 a

x 1.

7. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí



B pyridin, nebo fenyl,

R² vodík,

R⁵ CONR¹²R¹³,

R⁹ vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₈-alkyl, který ještě případně nese substituent R¹⁶,

R¹⁶ fenyl,

m, n, o 0 a 1 a

x 1.

8. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

B pyridin, nebo fenyl,

R¹, R² vodík,

R⁵ vodík,

R⁹ vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₈-alkyl, který ještě případně nese substituent R¹⁶,

R¹⁶ fenyl,

m, n, o 0 a

x 1.

9. Amidy vzorce I podle nároku 1, kde značí

B pyridin, nebo fenyl,

R¹, R² vodík,

R⁵ CONR¹²R¹³,

R⁹ vodík, rozvětvený, nebo nerozvětvený C₁-C₆-alkyl, který ještě případně nese substituent R¹⁶,

R¹⁶ fenyl,

m, n, o 0 a

x 1.

10. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k léčení nemocí.
11. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 jako inhibitorů cysteinových proteas.
12. Použití podle nároku 6 jako inhibitorů cysteinových proteas jako calpainů a cathepsinů, zejména calpainů I a II a cathepsinů B a L.
13. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení nemocí, u nichž nastává zvýšená aktivita calpainu.
14. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení neurodegenerativních nemocí a neuronálních poškození.
15. Použití podle nároku 9 k léčení neurodegenerativních nemocí a neuronálních poškození, které jsou vyvolány ischemií, traumatem nebo rozsáhlým krvácením.
16. Použití podle nároku 10 k léčení mozkové mrtvice a mozkového traumatu po zlomenině lebky.
17. Použití podle nároku 10 k léčení Alzheimerovy nemoci a Huntingtonovy nemoci.
18. Použití podle nároku 10 k léčení epilepsií.
19. Použití sloučenin vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv a léčení poškození srdce po kardiálních ischemiích, poškození ledvin po renálních ischemiích, poškození

kosterních svalů, dystrofií svalů, poškození, která vznikají proliferací buněk hladkých svalů, koronárního vasospasmu, cerebrálního vasospasmu, kataraktu očí a po angioplastii.

20. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení tumorů a jejich metastází.
21. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení nemocí, u nichž vznikají zvýšené hladiny interleukinu-1.
22. Použití amidů podle nároku 1 až 5 k léčení imunologických nemocí jako záněty a reumatická onemocnění.
23. Léčebné přípravky k perorálnímu, parenterálnímu a intraperitonálnímu použití, obsahující v jednotlivé dávce vedle u léčiv obvyklých pomocných látek alespoň jeden amid vzorce I podle nároku 1 až 5.

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW



SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika