

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3844

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.04.1999**

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

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19818615**

(33) Země priority: **DE**

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

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02633**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/54310**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 207/09 A 61 K 31/495
C 07 D 213/56 A 61 K 31/5375
C 07 D 237/04 A 61 P 25/28
C 07 D 265/28
C 07 D 401/02
C 07 D 413/00
A 61 K 31/435
A 61 K 31/44

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

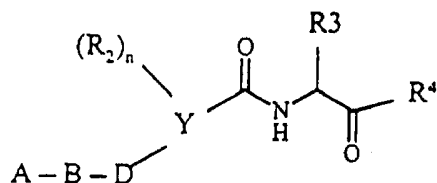
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Amidy a jejich použití

(57) Anotace:

Řešení se týká heterocyklicky substituovaných amidů obecného vzorce I a jejich tautomerní a izomerní formy, možné enantiomerní a diastereomerní formy a rovněž možné fyziologicky snesitelné soli, v nichž mají proměnné podle vynálezu stanovený význam. Amidy vzorce I se používají k léčení nemocí, jako inhibitorů cysteinových proteas, k výrobě léčiv k léčení nemocí, u nichž nastává zvýšená aktivita calpainu a k výrobě léčiv k léčení neurodegenerativních nemocí a neuronálních poškození.



17.10.00

2000 - 3844

Amidy a jejich použití

Oblast techniky

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

Dosavadní stav techniky

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 revmatické arthritidě, proteiny při aktivaci destiček, neuropeptidický metabolismus, proteiny v mitose a další, které jsou uvedeny v materiálu M.J.Barretta a kolektivu, Life Sci. 1991, 48, 1659 až 69 a K.K.Wang a kolektiv, Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412 až 9.

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 katarrech, poškozeních centrálního nervového systému (například trauma), Alzheimerové nemoci a tak dále (viz K.K. Wang, a kolektiv, Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412 až 9). Předpokládá se souvislost těchto onemocnění se zvýšenými a trvalými hladinami intracelulárního vápníku. Tím se 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, 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 vykazovali příznivé účinky inhibitorů calpainu po kardiálních poškozeních, která vznikla ischemií nebo reperfusií. Poněvadž inhibitory calpainu brzdí uvolňování β -AP4-proteinu, bylo navrženo potenciální použití jako terapeutikum Alzheimerovy nemoci (J. Higaki a kolektiv, Neuron, 1995, 14, 651 až 59). Uvolnění interleukinu-1 α se rovněž inhibuje inhibitory calpainu (N. Watanabe a kolektiv, Cytokine 1994, 6(6), 597 až 601). Dále bylo zjištěno, že inhibitory vykazují cytotoxické účinky na buňkách tumoru (E. Shiba a kolektiv, 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp., 1994, 25. až 28. září, Int.J. Oncol. 5 (Suppl.), 1994, 381).

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

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

Mnoho známých reversibilních inhibitorů proteasy cysteinu jako calpainu představují peptidické aldehydy, zejména dipeptidické a tripeptidické aldehydy, jako například Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, Trends in Biol. Sci. 1991, 16, 150 až 3) a sloučeniny z EP 520336. Za fyziologických podmínek mají peptidické aldehydy nevýhodu, že jsou na základě velké reaktivity často nestabilní, rychle se mohou metabolizovat 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 08183-771 (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. Jsou zde však také nárokovány aldehydy, které jsou odvozeny od heteroaromaticky substituovaných amidů obecného vzorce I, a nebyly dosud popsány.

Peptidické deriváty ketonu jsou rovněž inhibitory cysteinových proteas, zejména calpainů. Jak jsou například známy jako inhibitory u derivátů serinových proteas a ketonu, přičemž karbonylové skupiny se aktivují jako skupiny přitahující elektrony jako CF_3 . U cysteinových proteas jsou více nebo méně účinné deriváty ketonů aktivovaných CF_3 nebo

podobnými skupinami (M.R. Angelastro a kolektiv, J. Med. Chem, 1990, 33, 11-13). Překvapivě mohly být u calpainu nalezeny jako účinné inhibitory již pouze deriváty ketonu, u nichž jednak α -stabilní zbytkové skupiny způsobují ireversibilní inhibici a jednak derivát kyseliny karboxylové aktivuje karbonylové skupiny (viz M.R. Angelastro a kolektiv, J. Med. Chem, 1990, 33, 11-1, WO 92/11850, WO 92/12140, WO 94/00095 a WO 95/00535). Avšak z těchto ketoamidů a ketoesterů byly dosud jako účinné popsány pouze peptidické deriváty (Zhaozhao Li a kolektiv, J. Med. Chem. 1993, 36, 3472 až 80, S.L. Harbenson a kolektiv, J. Med. Chem. 1994, 37, 2918 až 29 a viz shora M.R. Angelastro a kolektiv).

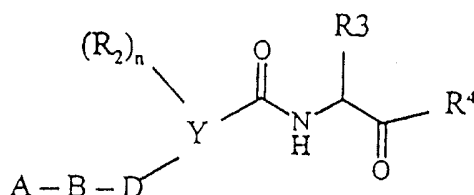
Ketobenzamidy jsou z literatury již známy. Ve WO 91/09801, WO 94/00095 a WO 92/11850 byl popsán ketoester $\text{PhCO}-\text{Abu}-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$. Analogický fenylový derivát $\text{Ph}-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{CO}-\text{COCOCH}_3$ byl v materiálu M.R. Angelastro a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

V řadě terapií, jako mrtvice, se účinné látky aplikují intravenózně například jako infuzní roztok. K tomu je potřebné použít substance, zde inhibitory calpainu, které mají dostatečnou rozpustnost ve vodě. Mnoho z popsaných inhibitorů calpainu však má nevýhodu, že vykazují jen malou nebo žádnou rozpustnost ve vodě a tím nepřichází do úvahy pro intravenózní aplikaci. Takovéto účinné látky se mohou aplikovat jen s pomocnými látkami, které mají zprostředkovat rozpustnost ve vodě (viz R.T. Bartus a kolektiv, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1994, 14, 537-544). Tyto pomocné látky, například polyethylenglykol, mají ale často doprovodné účinky nebo jsou dokonce nesnášenlivé. Nepeptidický inhibitor calpainu, který je rozpustný ve vodě bez pomocných látek, by tím měl velkou výhodu. Takovéto inhibitory dosud nebyly popsány a jsou tím nové.

Podstata vynálezu

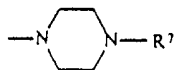
V předloženém vynálezu jsou popsány nepeptidické aldehydy, estery kyseliny oxokarboxylové a deriváty ketoamidu. Tyto sloučeniny jsou nové a vykazují překvapivě možnost obdržet zabudováním rigidních strukturních fragmentů nepeptidické inhibitory cysteinových proteas, jako například calpainu. Dále je u předložených sloučenin obecného vzorce I, které všechny nesou alespoň jeden alifatický aminový radikál, možné využít soli kyselin. To vede ke zlepšené rozpustnosti ve vodě a proto sloučeniny vykazují profil požadovaný pro intravenózní aplikaci, jaký je potřebný například při léčení mrtvice.

Předmětem předloženého vynálezu jsou heterocyklicky substituované amidy obecného vzorce I



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

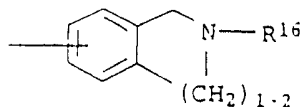
A $-(CH_2)_p-R^1$, přičemž R^1 může být pyrrolidin, morfolin, hexahydroazepin, piperidin, $-NR^5R^6$ a



přičemž cyklické aminy mohou být substituovány ještě jedním nebo dvěma radikály R^{15} ze skupiny vodík, C_1-C_6 -alkyl, $O-C_1-C_4$ -alkyl a fenyl a R^5 , R^6 a R^7 mohou značit nezávisle na sobě vodík, C_1-C_4 -alkyl, cyklohexyl, cyklopentyl, CH_2Ph , Ph , CH_2CH_2Ph , přičemž fenylové kruhy ještě mohou být substituovány R^6 a p může být 1 a 2 a

B může značit fenyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl a pyridazyl, přičemž kruhy mohou být substituovány ještě až 2 radikály R^B , a

A a B mohou také společně být



a R^{16} značí vodík, C_1 - C_6 -alkyl a $(CH_2)_{1-4}$ -fenyl, přičemž fenylový kruh může být substituován ještě maximálně dvěma radikály R^6 a

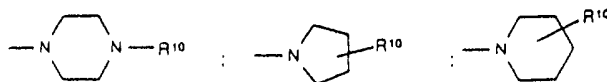
D může být $-(CH_2)_0-2-O-(CH_2)_0-2$, $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ a

R^2 značí chlor, brom, fluor, C_1 - C_6 -alkyl, $NHCO-C_1-C_4$ -alkyl, $NHSO_2-C_1-C_4$ -alkyl, NO_2 , $-O-C_1-C_4$ -alkyl a NH_2 a

R^3 značí rozvětvený nebo nerozvětvený $-C_1-C_6$ -alkyl, který ještě může nést radikál SCH_3 , fenylový kruh, imidazolylový kruh, indolylový kruh a cyklopentylový, cykloheptylový a cyklohexylový kruh, který je substituován maximálně dvěma radikály R^B , přičemž R^B značí vodík, přímý nebo rozvětvený 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, $-NHSO_2-C_1-C_4$ -alkyl a $-SO_2-C_1-C_4$ -alkyl a

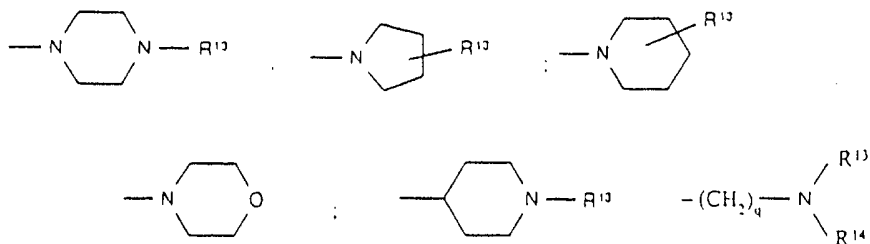
Y fenyl, pyridin, pyridazin, pyrimidin a pyrazin a

R^4 značí vodík, $COOR^9$ a $CO-Z$, kde Z značí $NR^{10}R^{11}$ a



R^9 značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C_1-C_6 -alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma radikály R^{12} a

R¹⁰ značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který může být substituován jedním nebo dvěma radikály R¹², a



R¹¹ může značit vodík, nebo rozvětvený nebo nerozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být ještě substituován fenylovým kruhem, který ještě může nést radikál R⁹, a

R¹² může značit vodík, nebo rozvětvený nebo nerozvětvený C₁-C₄-alkyl, -O-C₁-C₄-alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-alkyl, -MHCO-C₁-C₄-alkyl, -NHCO-fenyl, -NHCO₂-C₁-C₄-alkyl, -NHCO₂-fenyl, -SO₂-C₁-C₄-alkyl a -SO₂-fenyl,

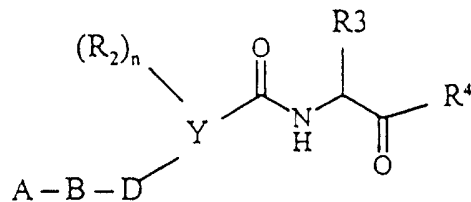
R¹³ značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být ještě substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma radikály R¹², a

R¹⁴ značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být ještě substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma radikály R¹², a

n značí číslo 0, 1 nebo 2 a

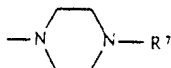
m, q značí nezávisle na sobě číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4.

Přednostní jsou sloučeniny obecného vzorce I



u nichž

A $-\text{CH}_2-\text{R}^1$, přičemž R^1 může být pyrrolidin, piperidin, $-\text{NR}^5\text{R}^6$
a



a R^5 , R^6 a R^7 může značit nezávisle na sobě vodík,
 C_1-C_4 -alkyl, a

B fenyl,

D $-\text{CH}=\text{CH}-$

R^2 vodík,

R^3 benzyl, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ a

Y fenyl a pyridin a

R^4 vodík a $\text{CO}-\text{NH}_2$ a

všechny zbývající proměnné mají stejný význam jako v nároku 1.

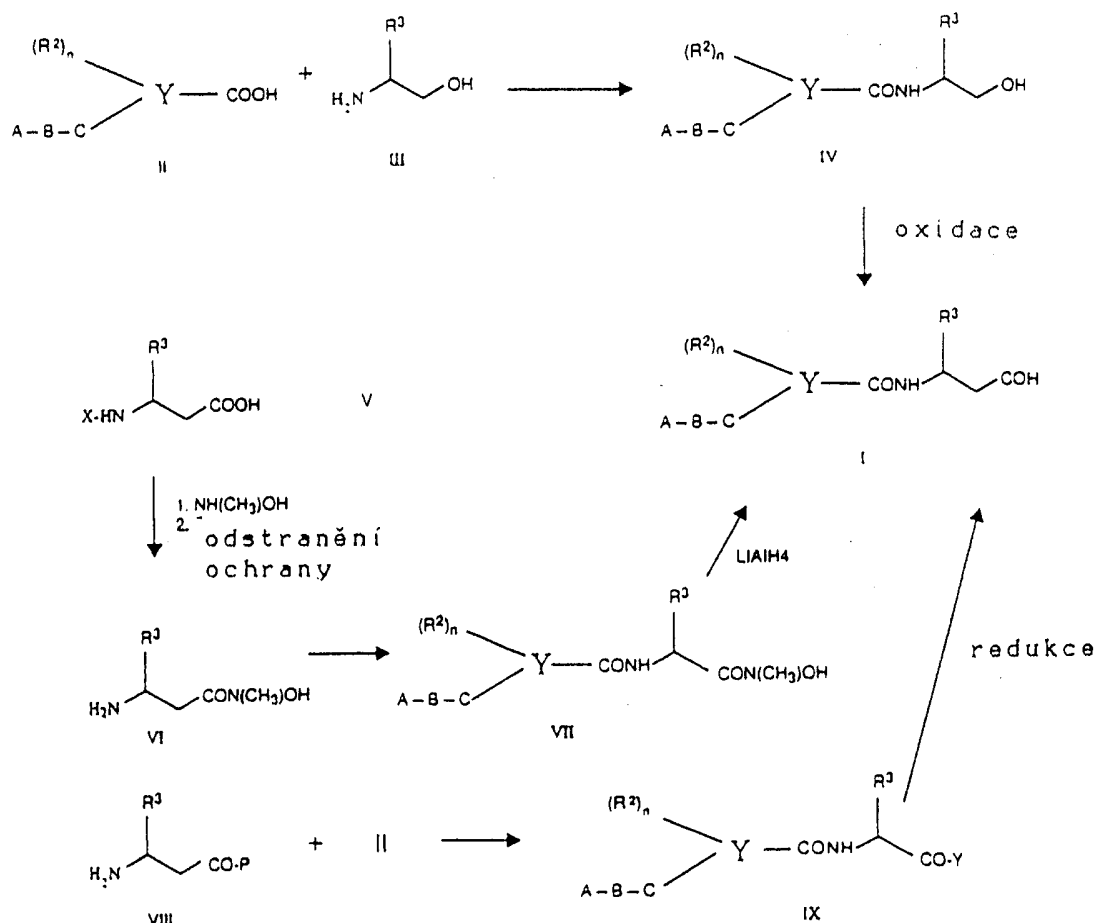
Sloučeniny vzorce I se mohou použít jako racemáty, jako čistě enantiomerní sloučeniny nebo jako diastereomery. Jestliže se požadují čistě enantiomerní sloučeniny, mohou se například obdržet tím, že se provádí se sloučeninami vzorce I nebo jejich meziprodukty vhodnými opticky aktivními zásadami nebo kyselinami 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 podobně, 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 1 syntézy.

Schéma syntézy 1



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/pyridin 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 vzorce VI kyseliny aminohydroxamové 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. Štěpení 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

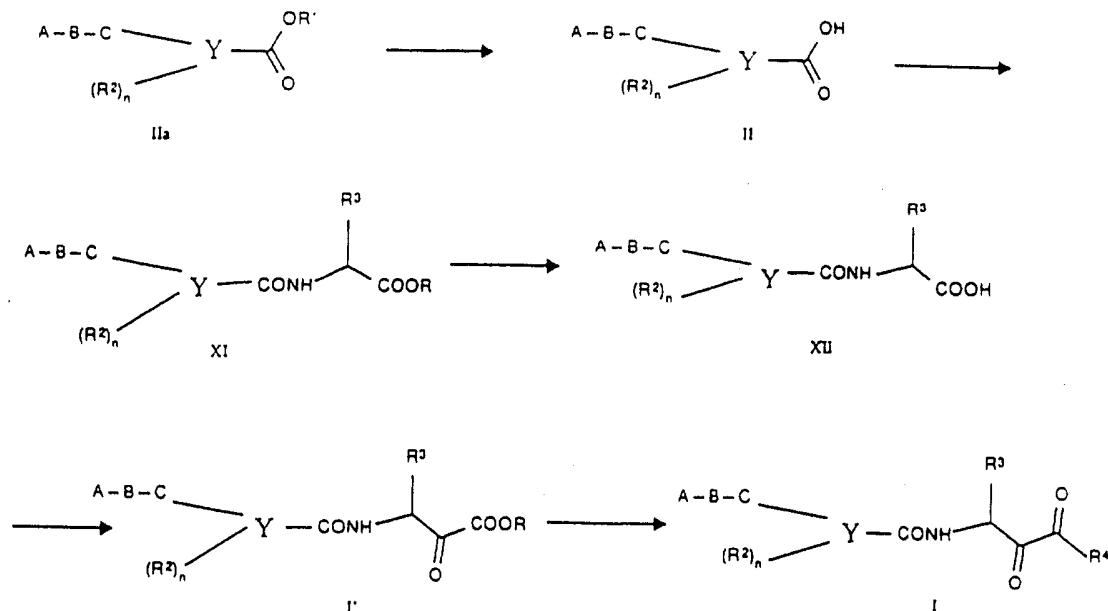
jako redukční činidlo při teplotách -60 až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ v inertních rozpouštědlech jako tetrahydrofuran nebo ether. Analogicky k posledně uvedenému způsobu se mohou vyrobit také karboxylové kyseliny nebo deriváty kyselin vzorce, jako ester IX ($\text{P}=\text{COOR}'$, COSR'), které se také mohou redukcí převést na aldehydy vzorce I podle vynálezu. Tyto způsoby jsou uvedeny v materiálu R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, str. 619 až 26.

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

Esthery vzorce IIa kyseliny karboxylové se 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 alkohol nebo tetrahydrofuran při teplotě okolí nebo při zvýšených teplotách, jako 25 až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tyto kyseliny vzorce II se váží derivátem α -aminokyseliny, přičemž se používají obvyklé podmínky, které jsou například uvedeny v Houben-Weylovi, Methoden der organischen Chemie, 4. vydání, E5, kapitola V a v materiálu C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, kapitola 9. Například se karboxylové kyseliny vzorce II převedou na aktivované deriváty IIb kyseliny ($\text{COOH} \rightarrow \text{COL}$), přičemž L představuje skupiny jako například Cl, imidazol a N-hydroxybenzotriazol a následně se přidavkem derivátu aminokyseliny $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{COOR}$ na derivát vzorce XI. Tato reakce probíhá v bezvodých, inertních rozpouštědlech jako methylenchlorid, tetrahydrofuran a dimethylformamid při teplotách -20 až $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Schéma 2

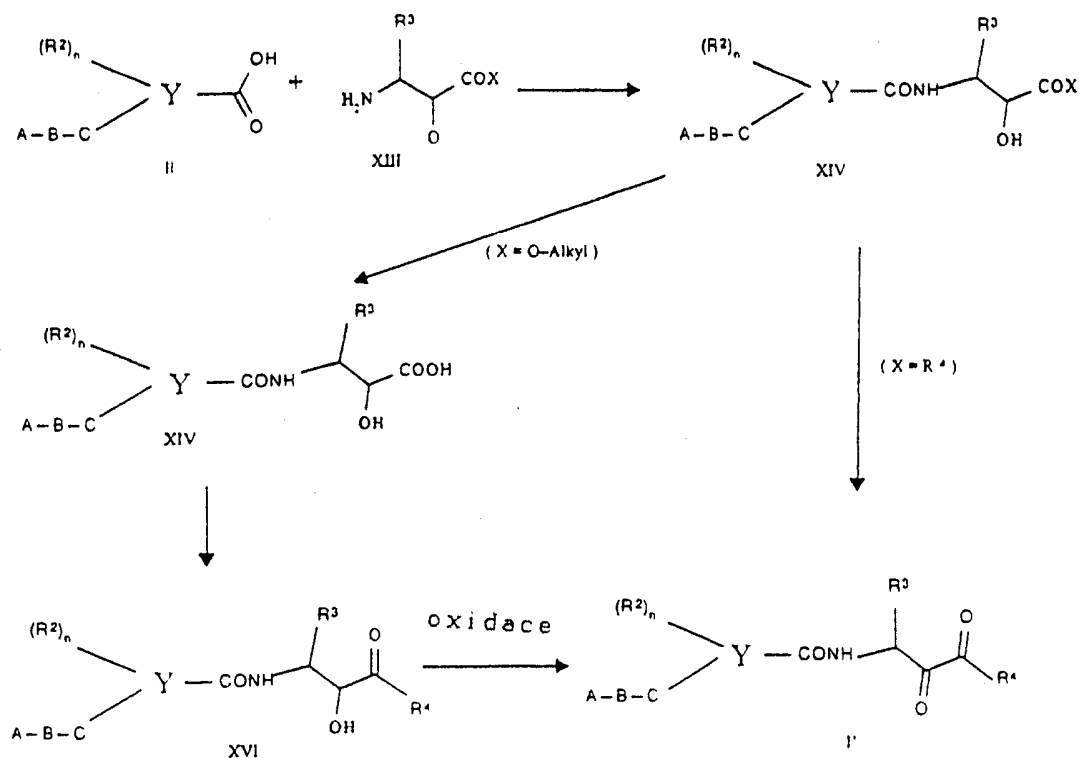


Deriváty XI, které zpravidla představují ester, se analogicky se shora popsanou hydrolýzou převedou na oxokarboxylové kyseliny vzorce XII. V reakci analogické s Dakin-Westovou reakcí se vyrobí karbonylester vzorce I', přičemž se pracuje podle postupu od Zhaozhao Li a kolektiv, J. Med. Chem. 1993, 36,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

Reakce na karbonylbenzamidů vzorce I' nastává rovněž analogicky s postupem od Zhaozhao Li a kolektivu (viz nahoře). Karbonylová skupina ve vzorci I' se podpoří přidávkou 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 R³-H v polárních rozpouštědlech, jako alkoholy, při teplotách 0 až 80 °C,

přičemž se vysráží karbonylamidy vzorce I ($R^4 = Z$ nebo $NR^{10}R^{11}$).

Schéma 3



Alternativní způsob je zobrazen ve schématu 3. 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 vzorce I oxokarboxylové kyseliny podle vynálezu. K tomu se mohou použít 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 vzorce XIV představují α -hydroxyestery ($X = O$ -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 jíz popsaných 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 příslušně provádí obvyklými chemickými postupy.

Sloučeniny, u nichž C 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 ($C = -(CH_2)_m-$) se mohou vyrobit redukcí analogických ketomů nebo alkylací organického lithia, například ortho-fenyloxazolidinů, nebo jiných organických kovových sloučenin (viz I.M. Dordor a kolektiv, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1984, 1247 až 52). Deriváty přemostěné etherem se vyrobí alkylací příslušných alkoholů nebo fenolů s halogenidy. Sloučeniny přemostěné alkenem a alkinem se vyrobí například Heckovou reakcí z aromatických halogenidů a příslušných alkenů a alkinů (viz I. Sakamoto a kolektiv, Chem. Pharm. Bull., 1986, 34, 2754 až 59).

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 cathepsinu B.

Test cathepsinem B

Inhibice cathepsinu B byla stanovena analogicky podle metody S. Hasnaina a kolektiv, J. Biol. Chem. 1993, 268, 235-40. K 88 μ l cathepsinu B (cathepsin B z lidských jater (calbiochem), zředěný na 5 units v 500 μ M pufru) byly přidány 2 μ l roztoku inhibitoru, vyrobeného z inhibitoru a DMSO (konečná koncentrace: 100 μ M až 0,01 μ M). Tato vsázka byla inkubována 60 min při teplotě místnosti (25 °C) a následně byla přidavkem 10 μ l 10 mM Z-Arg-Arg-pNA (v pufru s 10 % DMSO) nastartována reakce. Reakce probíhá 30 minut při 405 nm v mikrotitračním snímači. Z maximálních nárůstů se následně stanoví hodnoty IC_{50} .

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, 1 mM dithiotreitolu a 0,11 mM $CaCl_2$, přičemž se používá fluorogenní substrát calpainu Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM rozpuštěno v DMSO, Bachem/Švýcarsko). Humanní μ -calpain se izoluje z erythrocytenu 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 štěpného produktu 7-amino-4-methylkumarinu (AMC) se sleduje ve fluorimetru Spex-Fluorolog při $\lambda_{ex} = 380$ nm a $\lambda_{em} = 460$ 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, to znamená podle rovnice $K = I(v_0/v_i) - 1$, přičemž I značí koncentraci inhibitoru, v_0 značí počáteční rychlost před přidávkou inhibitoru a v_i značí reakční rychlost v rovnováze.

Rychlost značí uvolnění AMC v čase.

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 bylo ukázáno, že štěpení pp60src se může zabránit calpeptinem, inhibitorem calpainu. Efektivita substancí byla testována na základě této publikace. Čisté plasma bylo zředěno v poměru 1:1 pufrem (pufr: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 0,24 mM $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 12 mM $NaHCO_3$, 5,6 mM glukosy, 1mM EDTA, pH

7,4). Po odstředění a praní pufrem se nastaví koncentrace destiček na 10^7 buněk/ml. Izolace humanních destiček nastala při RT.

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

Kvantifikace štěpení pp60src se provedla densitometricky, 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 Choie D. W., Maulucci-Geddeho M.A. a Kriegsteina A. R. (1987) "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture", J. Neurosci. 7, 357-368. Z 15 dní starého myšího embrya byly preparovány poloviny cortexu a enzymaticky (trypsin) získány jednotlivé buňky. Tyto buňky (glia a corticalní neurony) byly odsáty na 24 desek. Po třech dnech (desky převrstvené lamininem) nebo sedmi dnech (desky převrstvené ornithinem) bylo pomocí FDU (5-fluor-2-desoxyuridin) provedeno ošetření mitosou. 15 dní po preparaci

buněk byla přidavkem glutamatu (15 min) vyvolána smrt buněk. Po oddělení glutamatu se přidaly calpainové inhibitory. 24 hodin později bylo zjištěno stanovením laktátové dehydrogenace (LDH) v přebytku buněčné kultury poškození buněk.

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

Vápníkem zprostředkovaná smrt buňky v buňkách NT2

V humánních buňkách NT2 se vápníkem za přítomnosti ionoforu A23187 vyvolá smrt buněk. 10⁵ buněk bylo umístěno 20 hodin před pokusem na mikrotitrační desky. Po této časové prodlevě byly buňky s různými koncentracemi inhibitorů inkubovány za přítomnosti 2,5 μ M ionoforu a 5 mM vápníku. K reakční vsázce bylo po 5 h přidáno 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim). Optická hustota se stanovila přibližně 17 h později podle údajů výrobce v Easy Reader EAR 400 firmy SLT. Optická hustota, při které odumřela polovina buněk, se vypočítá z obou kontrol s buňkami bez inhibitorů, které byly inkubovány za přítomnosti a bez přítomnosti ionoforu.

U řady neurologických nemocí nebo psychických poškození vzniká zvýšená aktivita glutamatu, která vede 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 Huntingtonova nemoc a Parkinsonova nemoc, neurotoxickým poškozením po hypoxii, anoxii nebo ischemii, proti stavům jaké nastávají po mrtvici a traumatu, nebo také jako antiepileptika (viz *Arzneim. 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 intraperitoneálními, dávkami centrálně působících 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, poškozeních reperfusí po zúžení cév, traumatu, subarachnoidálních krváceních a mrtvici, a neurodegenerativních nemocí jako infarkt-dementia, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova nemoc a epilepsie a dále k léčení poškození srdce po kardiálních ischemiích, poškození ledvin po renálních ischemiích, poškození kosterních svalů, dystrofií svalů, poškození, která vznikají proliferací buněk hladkých svalů,

koronárního vasospasmenu, cerebrálního vasospasmenu, kataraktu očí, po angioplastii. Vedle toho mohou být amidy vzorce I potřebné při chemoterapii tumorů a jejich mezastáz a slouží k léčení nemocí, u nichž vzniká zvýšená hladina interleukinu-1, jako zánětů a revmatických onemocnění.

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

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

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

Podle požadovaného typu aplikace obsahují léčebné přípravky podle vynálezu vedle účinné látky obvyklé nosné látky a rozpouštědla. Pro lokální vnější použití se mohou použít farmaceutické pomocné látky jako ethanol, isopropanol, oxethylizovaný ricinový olej, oxethylizovaný hydrogenizovaný ricinový olej, kyselina polyakrylová, polyethylenglykol, polyethylenglykosteárat, ethoxylizované mastné alkoholy, parafinový olej, 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 hydroxylanisol a rovněž butylizovaný hydroxytoluen, přísady zlepšující chuť, stabilizační prostředky, emulgační prostředky a prostředky pro ulehčení polknutí.

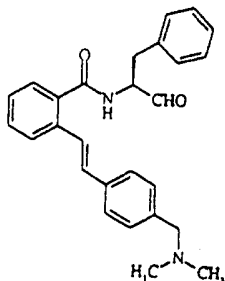
Látky obsažené v přípravku vedle účinné látky a rovněž látky používané při výrobě farmaceutických prostředků musí být toxikologicky nezávadné a musí být snesitelné s účinnou látkou. Výroba léčebných přípravků se provádí obvyklou cestou, například smícháním účinné látky s ostatními obvyklými nosnými látkami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

Léčebné prostředky se mohou podávat různými aplikačními postupy, například perorálně, parenterálně jako intravenosně 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

(S)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-N(3-fenyl-propan-1-yl)-benzamid



a) Ethylester kyseliny 2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-benzoové

18,8 g (82 mmol) ethylesteru kyseliny 2-brombenzoové, 17,2 g (107 mmol) 4-(N,N-dimethylaminomethyl)styrenu, 20,7 g (205 mmol) triethylaminu, 0,36 g octanu palladnatého a 0,96 g tri-(o-tolyl)fosfinu bylo dáno do 200 ml dimethylformamidu, smícháno s 1 ml vody a 3 hodiny mícháno při teplotě 140 °C. Následně byla reakční směs koncentrována ve vakuu a vysrážený zbytek byl rozdělen mezi octan ethylu a vodu. Organické fáze byly odděleny, prány vodou, sušeny a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl ještě překrystalizován z petrolejového etheru.

Obdrželo se 16,1 g (63 %) produktu.

b) Kyselina 2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-benzoová

15,5 g (50 mmol) meziproduktu 1a bylo rozpuštěno ve 150 ml ethanolu a smícháno s 50 ml 2M hydroxydu sodného. Vše bylo mícháno 16 hodin při pokojové teplotě. Reakční roztok byl následně neutralizován 2M kyselinou chlorovodíkovou a ve vakuu oddělen ethanol. Vysrážená usazenina byla odsáta a vysušena. Obdrželo se 13,6 g (97 %) produktu.

c) (S)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-benzamid

1,97 g (7 mmol) meziproduktu 1b a 1,06 g (7 mmol) (S)-fenylalaninolu bylo dáno do 25 ml methylenchloridu a smícháno s 1,77 g (17,5 mmol) triethylaminu a 0,95 g (7 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu. Následně bylo při teplotě 0 °C přidáno 1,34 g (7 mmol) 1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)karbodiimid-hydrochloridu a vše bylo mícháno 1 hodinu při teplotě 0 °C a potom 16 hodin při pokojové teplotě. Reakční vsázka byla následně prána 100 ml 5 %ní kyseliny citronové a 100 ml roztoku hydrouhličitanu sodného a po sušení byla ve vakuu koncentrována. Obdrželo se 2,63 g (88 %) produktu.

d) (S)-(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-benzamid

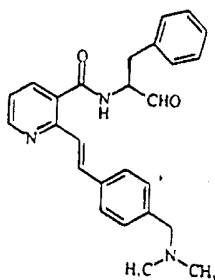
2,40 g (5,6 mmol) meziproduktu 1c a 2,27 g (22,4 mmol) triethylaminu bylo rozpuštěno ve 25 ml sušeného dimethylsulfoxidu a smícháno s 3,57 g (22,4 mmol) komplexu pyridinu a oxidu sirového. Vše bylo mícháno 16 hodin při pokojové teplotě. Následně byla reakční vsázka dána do vodnatého roztoku hydrouhličitanu sodného a odsála se usazenina. Vodnatá fáze byla ještě extrahována octanem ethylu, po sušení se koncentrovalo ve vakuu. Zůstatek se spojil s usazeninou.

Obdrželo se 1,57 g (68 %) produktu.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,4$ (6H), 2,8–3,1 (2H), 3,8 (1H), 7,0–7,7 (14H), 7,8 (1H), 8,8 (1H) a 9,75 (1H) ppm.

Příklad 2

Amid kyseliny (S)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-N(3-fenyl-propan-1-yl)-nikotinové



a) Ethylester kyseliny 2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové

6,7 g (39 mmol) ethylesteru kyseliny 2-chlor-nikotinové, 8,2 g (51 mmol) 4-(N,N-dimethylaminomethyl)styrenu, 9,9 g (98 mmol) triethylaminu, 0,36 g octanu palladnatého a 0,96 g tri-(o-tolyl)fosfinu bylo dáno do 150 ml dimethylformamidu, smícháno s 1 ml vody a 13 hodiny mícháno při teplotě 140 °C. Následně byla reakční směs koncentrována ve vakuu a vysrážený zbytek byl rozdělen mezi octan ethylu a vodu. Organické fáze byly odděleny, prány vodou, sušeny a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl ještě krystalizován z izopropanolu po přidavku ekvivalentního množství kyseliny šťavelové jako šťavelan. Obdrželo se 4,1 g (27 %) produktu jako monošťavelan.

b) Kyselina 2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinová

3,9 g (10 mmol) meziproduktu 2a bylo dáno do 100 ml ethanolu s tetrahydrofuranem (1:1) a smícháno s 25 ml 2M hydroxydu sodného. Vše bylo mícháno 16 hodin při pokojové teplotě. Reakční roztok byl následně neutralizován 2M kyselinou chlorovodíkovou a ve vakuu oddělen ethanol. Vysrážená usazenina byla odsáta a vysušena. Obdrželo se 2,46 g (87 %) produktu.

c) Amid kyseliny (S)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-nikotinové

2,03 g (7,2 mmol) meziprojektu 2b a 1,09 g (7,2 mmol) (S)-fenylalaninolu bylo dáno do 25 ml methylenchloridu a smícháno s 1,82 g (18 mmol) triethylaminu a 0,97 g (7,2 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu. Následně bylo při teplotě 0 °C přidáno 1,38 g (7,2 mmol) 1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)karbodiimid-hydrochloridu a vše bylo mícháno 1 hodinu při teplotě 0 °C a potom 16 hodin při pokojové teplotě. Reakční vsázka byla následně prána 100 ml 5 %ní kyseliny citronové a 100 ml roztoku hydrouhličitanu sodného a po sušení byla ve vakuu koncentrována. Obdrželo se 2,45 g (82 %) produktu.

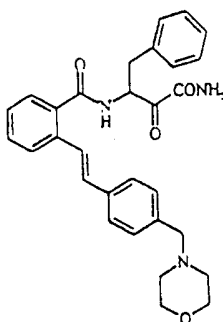
d) Amid kyseliny (S)-(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-N(3-fenyl-propan-1-ol-2-yl)-nikotinové

2,27 g (5,5 mMol) meziprojektu 2c a 2,21 g (21,85 mmol) triethylaminu bylo rozpuštěno ve 25 ml sušeného dimethylsulfoxidu a smícháno s 3,48 g (21,85 mmol) komplexu pyridinu a oxidu sírového. Vše bylo mícháno 16 hodin při pokojové teplotě. Následně byla reakční vsázka dána do vodnatého roztoku hydrouhličitanu sodného a odsála se usazenina. Vodnatá fáze byla ještě extrahována octanem ethylu a po sušení se koncentrovalo ve vakuu. Zůstatek se spojil s usazeninou. Obdrželo se 1,4 g (61 %) produktu.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,15 (6H), 2,8 (1H), 3,3 (1H), 4,7 (1H), 6,9-7,8 (13H), 8,6 (1H), 9,0 (1H) a 9,7 (1H) ppm.

Příklad 3

N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-yl-methyl)fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid



a) N(4-vinylfenyl)methylmorfolin

20 ml (0,14 mol) 4-vinylbenzylchloridu a 25 ml (0,28 mol) morfolinu se vařilo 3 hodiny ve 150 ml methanolu pod reflux. Následně bylo vše koncentrováno ve vakuu a získaný zbytek se rozdělil mezi 1M kyselinu chlorovodíkovou a vodu. Fáze s kyselinou chlorovodíkovou se ještě prala etherem a potom se alkalizovala 2 M hydroxidem sodným. Tato vodnatá fáze se extrahovala etherem. Tato organická fáze se sušila a koncentrovala ve vakuu, přičemž se vysráželo 24,6 g produktu.

b) Ethylester kyseliny E-2(4(morfolin-1-ylmethyl)fenyl)-ethen-1-yl-benzoové

14 g (68,9 mmol) meziprojektu 3a, 16,6 g (72,3 mmol) ethylesteru kyseliny 2-brombenzoové, 24 ml (172 mmol) triethylaminu, 0,36 g chloridu palladnatého, 0,96 g tri-o-tolylfosfinu a 1 ml vody se 2 hodiny ohřívaly ve 150 ml dimethylformamidu na teplotu 100 °C. Následně se vše nalilo na vodu a získaný roztok se extrahoval diethyletherem. Organická fáze se ještě sušila a potom se koncentrovala ve vakuu, čímž se vysráželo 28 g produktu.

c) Kyselina E-2(4(morfolin-1-ylmethyl)fenyl)-ethen-1-yl-benzoová x hydrochlorid

28 g (80 mmol) meziprojektu 3b bylo rozpuštěno ve 250 ml ethanolu a smícháno s 9 g (159 mmol) kyseliny draselné, rozpuštěné ve 150 ml vody. Vše bylo mícháno 16 hodin při pokojové teplotě. Následně byla vsázka neutralizována kyselinou chlorovodíkovou a extrahována octanem ethylu. Organická fáze byla sušena a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu a vysrážen přidávkem ethanolického roztoku chlorovodíku jako hydrochlorid, který se následně odsál. Obdrželo se 24,3 g produktu.

d) N(1-carbamoyl-1-hydroxy-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(morfo-

lin-1-ylmethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

1 g (2,8 mmol) meziprojektu 3c byl zreagován analogicky s předpisem 2c) s amidem kyseliny 3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-máseiné (J.P. Burkhardt a kolektiv, Tetrahedron Lett. 1988, 3433-3436), přičemž se obdrželo 0,97 g produktu.

e) N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(morfolin-1-ylmethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

0,9 g (1,8 mmol) meziprojektu 3d a 1 µl (7,2 mmol) triethylaminu bylo rozpuštěno ve 20 ml bezvodého dimethylsulfoxidu. Při pokojové teplotě bylo následně přikapáno 0,57 g (3,6 mmol) komplexu piridinu s oxidem sírovým, rozpuštěným ve 12 ml bezvodého dimethylsulfoxidu. Vše bylo ještě 30 minut mícháno. Potom se vsázka nalila na vodu a neutralizovala se vodnatým roztokem hydrouhličitanu sodného. Vodnatá fáze se extrahovala octanem ethylu. Organická fáze byla potom sušena a koncentrována ve vakuu. Zbytek se srážel na acetonu s etherem, přičemž se vysráželo 0,51 g produktu.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,3 (4H), 2,9 (1H), 3,25 (1H), 3,5 (2H), 3,6 (2H), 5,3 (1H), 7,0-7,6 (13H), 7,8 (2H), 8,1 (1H) a 8,9 (1H) ppm.

Analogicky se shora uvedenými příklady a předpisy byly ještě vyrobeny následující příklady:

Příklad 4

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(1-pyrrolidinyl-methyl)fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CF₃COOH): δ = 2,15 (6H), 2,8 (1H), 3,3 (1H), 4,7 (1H), 6,9-7,8 (13H), 8,6 (1H), 9,0 (1H) a 9,7 (1H) ppm.

Příklad 5

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-diethyl-aminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,0$ (6H), 2,5 (4H), 2,9 (1H), 3,25 (1H), 3,5 (2H), 5,4 (1H), 7,1-7,6 (13H), 7,8-7,9 (2H), 8,1 (1H) a 8,9 (1H) ppm.

Příklad 6

2(2E-(4(N,N-benzylmethylaminomethyl)fenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-benzamid

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

Příklad 7

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethyl-aminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,5$ (6H), 2,9 (1H), 3,3 (1H), 3,9 (2H), 5,4 (1H), 7,2-7,6 (15H), 8,9 (1H) a 8,9 (1H) ppm.

Příklad 8

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-di-n-propyl-aminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,8$ (6H), 1,5 (4H), 2,3 (2H), 2,9 (1H), 3,25 (1H), 3,5 (2H), 5,3 (1H), 7,1-7,5 (13H), 7,8 (2H), 8,1 (1H) a 8,9 (1H) ppm.

Příklad 9

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylamino-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,8$ (3H), 1,2-1,9 (6H), 2,7 (6H), 4,2 (2H), 5,1 (1H), 7,1-8,0 (11H), 8,05 (1H) a 8,8 (1H) ppm.

Příklad 10

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-methylpiperazin-1-yl-methyl)fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x dihydrochlorid

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

Příklad 11

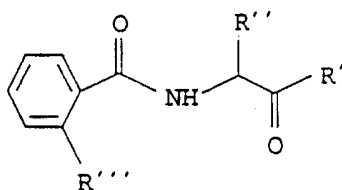
N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(2(N,N-dimethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 12

Amid kyseliny N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-dimethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,3$ (6H), $2,85$ (1H), $3,2$ (1H), $3,7$ (1H), $5,4$ (1H), $7,2-7,6$ (13H), $7,8$ (1H), $8,6$ (1H) a $9,15$ (1H) ppm.



př.	R'	R''	R'''
13	CONH ₂	CH ₂ Ph	
14	CONH ₂	CH ₂ Ph	
15	CONH ₂	CH ₂ Ph	

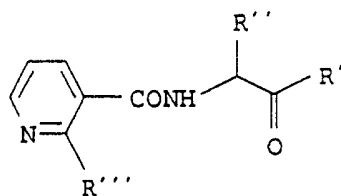
př.	R'	R''	R'''
16	CONH ₂	(CH ₂) ₃ -CH ₃	
17	H	CH ₂ Ph	
18	CONH ₂	CH ₂ Ph	
19	CONH ₂	CH ₂ Ph	
20	CONH ₂	CH ₂ Ph	
21	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
22	H	CH ₂ Ph	
23	CONH ₂	CH ₂ Ph	
24	H	CH ₂ Ph	
25	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
26	H	CH ₂ Ph	

př.	R'	R''	R'''
27	H	CH ₂ Ph	
28	CONH ₂	CH ₂ Ph	
29	CONH ₂	CH ₂ Ph	
30	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
31	H	CH ₂ Ph	
32	CONH ₂	CH ₂ Ph	
33	CONH ₂	CH ₂ Ph	
34	H	CH ₂ Ph	
35	CONH ₂	CH ₂ Ph	
36	H	CH ₂ Ph	
37	CONH ₂	CH ₂ Ph	

př.	R'	R''	R'''
38	H	CH ₂ Ph	
39	CONH ₂	CH ₂ Ph	
40	H	CH ₂ Ph	
41	CONH ₂	CH ₂ Ph	
42	H	CH ₂ Ph	
43	CONH ₂	CH ₂ Ph	
44	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
45	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
46	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
47	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
48	H	CH ₂ Ph	
49	H	CH ₂ Ph	
50	H	CH ₂ Ph	

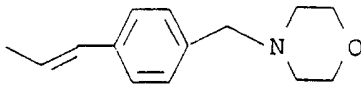
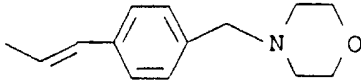
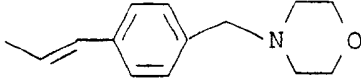
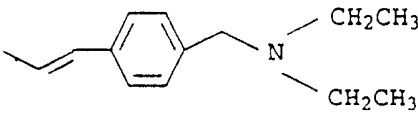
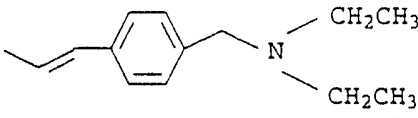
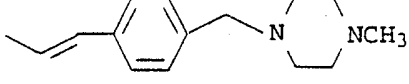
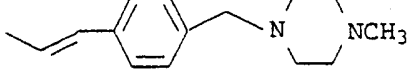
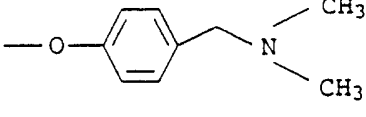
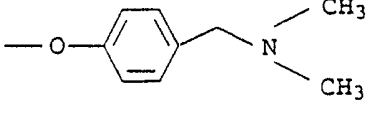
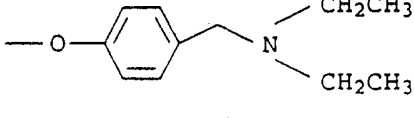
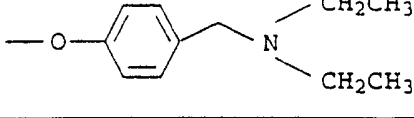
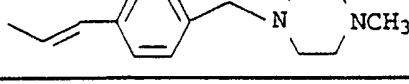
př.	R'	R''	R'''
51	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
52	CONH_2	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
53	H	CH_2Ph	
54	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
55	CONH_2	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
56	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	CH_2Ph	
57	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	CH_2Ph	
58	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	CH_2Ph	
59	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	CH_2Ph	
60	CONH_2	CH_2Ph	
61	H	CH_2Ph	
62	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	

př.	R'	R''	R'''
63	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
64	CONH ₂	CH ₂ Ph	
65	H	CH ₂ Ph	
66	H	CH ₂ Ph	
67	CONH ₂	CH ₂ Ph	
68	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
69	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	

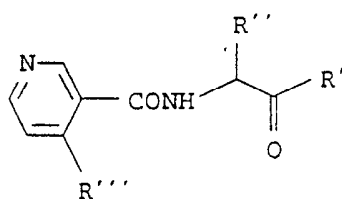


př.	R'	R''	R'''
70	H	CH ₂ Ph	
71	CONH ₂	CH ₂ Ph	

př.	R'	R''	R'''
72	H	CH ₂ Ph	
73	CONH ₂	CH ₂ Ph	
74	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
75	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
76	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
77	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
78	H	CH ₂ Ph	
79	CONH ₂	CH ₂ Ph	
80	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
81	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
82	H	CH ₂ Ph	
83	CONH ₂	CH ₂ Ph	
84	H	CH ₂ Ph	

př.	R'	R''	R'''
85	CONH ₂	CH ₂ Ph	
86	H	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
87	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
88	H	CH ₂ Ph	
89	CONH ₂	CH ₂ Ph	
90	H	CH ₂ Ph	
91	CONH ₂	CH ₂ Ph	
92	H	CH ₂ Ph	
93	CONH ₂	CH ₂ Ph	
94	H	CH ₂ Ph	
95	CONH ₂	CH ₂ Ph	
96	H	CH ₂ Ph	

př.	R'	R''	R'''
97	CONH ₂	CH ₂ Ph	
98	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
99	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	



př.	R'	R''	R'''
100	H	CH ₂ Ph	
101	CONH ₂	CH ₂ Ph	
102	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
103	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
104	H	CH ₂ Ph	
105	CONH ₂	CH ₂ Ph	

pr.	R'	R''	R'''
106	H		
107	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
108	H	CH ₂ Ph	
109	CONH ₂	CH ₂ Ph	
110	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
111	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
112	H	CH ₂ Ph	
113	CONH ₂	CH ₂ Ph	
114	H	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
115	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
116	H	CH ₂ Ph	
117	CONH ₂	CH ₂ Ph	
118	H	(CH ₂) ₃ CJ ₃	

Příklad 44

Ms: $m/e = 462 (M^+ + 1)$.

N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Příklad 66

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,4 (1H), 2,5 (4H), 2,9 (1H), 3,1 (4H), 3,3 (1H), 3,6 (2H), 5,4 (1H), 6,8 (1H), 6,9 (2H) a 7,1-8,0 (18H) ppm.

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-diethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové

$$^1\text{H-NMR (D}_6\text{-DMSO): } \delta = 1,0 \text{ (6H), } 2,85 \text{ (1H), } 3,3 \text{ (1H), } 3,6 \text{ (4H), } 5,4 \text{ (1H), } 7,2\text{--}8,0 \text{ (11H), } 8,6 \text{ (1H) a } 9,2 \text{ (1H) ppm.}$$

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-diethylaminomethyl))-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,0$ (9H), 2,5 (4H), 3,5 (2H), 5,2 (1H), 7,3-8,2 (12H), 8,7 (1H) a 9,0 (1H) ppm.

Příklad 77

N(1-karbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(4-methylpiperazin-1-yl)-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,9-1,9$ (9H), 2,8 (4H), 5,2 (1H), 7,3-8,0 (12H), 8,1 (1H) a 8,8 (1H) ppm.

Příklad 79

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{ COOD}$): $\delta = 2,1-2,4$ (2H), 3,1-3,4 (3H), 3,6-3,9 (3H), 4,4 (2H), 5,2 (1H), 7,0-8,0 (16H) a 8,8 (1H) ppm.

Příklad 81

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-hexan-2-yl)-2(E-2(4-(piperidin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,9-1,9$ (15H), 2,9 (2H), 3,2 (2H), 4,3 (2H), 5,2 (2H), 7,5-8,1 (11H), 8,8 (1H) a 9,0 (1H) ppm.

Příklad 83

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(piperidin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{ COOD}$): $\delta = 1,6-2,2$ (6H), 3,0-3,2 (3H), 3,6-3,8 (2H), 4,3 (2H), 6,1 (1H), 7,0-8,0 (14H) a 8,8 (1H) ppm.

Příklad 85

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(morfolin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,35$ (2H), 2,8 (1H), 3,3 (1H), 3,5 (2H), 3,6 (2H), 5,4 (1H), 7,0-8,0 (14H), 8,1 (1H), 8,6 (1H) a 9,2 (1H) ppm.

Příklad 124

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-diethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové x di-

hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,1 (6H), 2,9 (1H), 3,1 (4H), 3,3 (1H), 4,3 (2H), 5,5 (1H), 7,2-8,0 (13H) a 8,7 (2H), 9,3 (1H) a 10,8 (široce) ppm.

Příklad 125

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-diethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové x dihydrochlorid

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

Příklad 126

N(butan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-5-methoxybenzamid

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

Příklad 127

2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-5-methoxy-N(pentan-1-al-2-yl)-benzamid

Příklad 128

N(3-cyklohexyl-propan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 129

N(4-methylpentan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 130

N(pentan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,9 (3H), 1,4-1,6 (10H), 2,4 (4H), 3,4 (2H), 4,8 (1H), 6,3 (1H), 7,0 (1H), 7,2-7,6 (7H), 7,7 (1H) a 9,7 (1H) ppm.

Příklad 131

2(E-2(4(N,N-dimethylamino-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-5-methoxy-benzamid

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

Příklad 132

N(3-(3-indolyl)-propan-1-al-2-yl)-2(E-2(4-piperidin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,4 (2H), 1,6 (4H), 2,4 (4H), 3,4 (2H), 3,5 (2H), 5,1 (1H), 6,4 (1H), 6,9 (2H), 7,1-7,5 (11H), 7,6 (2H), 8,1 (1H) a 9,8 (1H) ppm.

Příklad 133

N(3-(4-imidazolyl)-propan-1-al-2-yl)-2(E-2(4-piperidin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,4 (2H), 1,6 (4H), 2,4 (4H), 3,4 (2H), 4,1 (2H), 4,6 (1H), 7,1 (1H), 7,2-7,7 (11H), 7,8 (1H), 8,9 (1H) a 9,7 (1H) ppm.

Příklad 134

N(3-cyklohexal-propan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,8-1,7 (11H), 1,8 (2H), 2,8 (4H), 3,8 (6H), 4,9 (1H), 6,4 (1H), 7,0 (1H), 7,2-7,6 (8H), 7,7 (1H) a 9,6 (1H) ppm.

Příklad 135

N(4-methyl-pentan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 136

2(E-2(4(morfolin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)N(pentan-1-al-2-yl)-benzamid

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

Příklad 137

N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(pyrrolidon-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x kyselina methansulfonová

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,8-2,1 (2H), 2,3 (3H), 2,6-2,9 (2H), 3,81-3,3 (2H), 4,25 (2H), 4,8 (1H), 7,0-8,0 (17H) a 9,8 (1H) ppm.

Příklad 138

N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x kyselina methansulfonová

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 2,3 (3H), 2,8 (1H), 3,2 (1H), 3,7 (2H), 3,9 (2H), 4,2 (1H), 5,3 (1H), 7,0-7,7 (14H), 7,9 (2H), 8,1 (1H), 9,0 (1H) a 9,8 (široce) ppm.

Příklad 139

N(3-imidazolyl-propan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 140

N(3-idolyl-propan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-ylmethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 2,4 (6H), 3,4 (4H), 3,6 (4H), 4,7 (1H),

6,9-7,9 (16H), 8,1 (1H) a 9,7 (1H) ppm.

Příklad 141

2(E-2(4(N,N-dimethylamino-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-N(3-indolylpropan-1-yl-2-yl)-benzamid

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

Příklad 142

N(1-karbamoyl-1-oxo-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylamino-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,3 (3H), 2,7 (6H), 4,3 (2H), 5,1 (1H), 7,3-8,0 (11H), 8,1 (1H), 9,0 (1H) a 11,2 (široce) ppm.

Příklad 143

Amid kyseliny N(1-karbamoyl-1-oxo-propan-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-nikotinové x dihydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,4 (3H), 3,1 (2H), 3,2 (2H), 3,8-4,0 (4H), 4,4 (2H), 5,2 (1H), 7,5-8,2 (10H), 8,7 (1H), 9,2 (1H) a 11,6 (široce) ppm.

Příklad 144

N(1-karbamoyl-1-oxo-propan-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,3 (3H), 3,1 (2H), 3,2 (2H), 3,8 (2H), 3,9 (2H), 4,3 (2H), 5,1 (1H), 7,3-8,0 (11H), 8,1 (1H), 8,9 (1H) a 11,4 (široce) ppm.

Příklad 145

N(1-karbamoyl-1-oxo-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperazin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x dihydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,35 (3H), 3,0-3,3 (4H), 3,8-4,0 (4H), 4,3 (2H), 5,1 (1H), 7,3-8,0 (12H), 8,9 (1H), a 11,5 (široce) ppm.

Příklad 146

N(1-karbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperidin-1-yl-

methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Příklad 147

N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperidin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Příklad 148

N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(M-(n-propyl)-N(2methyl-propan-1-yl)amino-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,9 (9H), 1,4 (2H), 1,8 (1H), 2,2 (2H), 2,3 (2H), 3,2-3,6 (4H), 5,6 (1H), 5,9 (1H), 6,4 (1H) a 6,8-7,8 (16H) ppm.

Příklad 149

N(1-karbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N-(isopropyl)-N(n-propyl)aminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 150

N(1-karbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N-(n-propyl)-N(2-methyl-propan-1-yl)aminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 151

N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N-(isopropyl)-N(n-propyl)aminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,8 (3H), 1,2 (6H), 1,5 (2H), 2,4 (2H), 2,9-3,4 (3H), 3,6 (2H), 4,6 (1H), 5,8 (1H), 6,4 (1H) a 6,8-7,8 (16H) ppm.

Příklad 152

N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4((3,5dimethyl-morfolin-1-yl)methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,0 (6H), 1,7 (2H), 2,8-3,7 (8H), 5,5 (1H), 7,1-7,8 (15H), 8,1 (1H), 9,0 (1H) ppm.

Příklad 153

N(1-karbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-(dimethoxyeth-1-yl)aminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 3,3-3,8 (10H), 4,5 (2H), 5,5 (1H), 7,0-8,0 (17H) a 9,0 (1H) ppm.

Příklad 154

2(E-2-(4-(4-tert-butyl-piperidin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,9 (9H), 1,1 (1H), 1,6 (4H), 2,2 (2H), 3,2 (4H), 3,8 (2H), 5,6 (1H), 5,8 (1H), 5,9 (1H), 6,4 (1H), 6,9-7,6 (14H) a 7,7 (1H) ppm.

Příklad 155

2(E-2-(4-(4-tert-butyl-piperidin-1-yl-methyl)-fenyl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)ethen-1-yl)benzamid

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

Příklad 156

2(E-2-(4-N,N-n-butyl-methylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-benzamid

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

Příklad 157

2(E-2-(4-N,N-n-butyl-methylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-N(1-

carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-benzamid

Příklad 158

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-(E-2(4-(N,N-n-propyl-methylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Příklad 159

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-(2-methylbut-2-yl)-methylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Příklad 160

N(1-carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-(2-methyl-but-2-yl)-methylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Příklad 161

N(1-carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-n-propyl-methyl-aminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 162

2(E-2-(4-(N,N-n-butyl-ethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-benzamid

Příklad 163

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(hexahydroaze-pin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Příklad 164

N(1-carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl)-2(E-2(4(hexahydroazepin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Příklad 165

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-diethylami-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x kyselina methansulfonová

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,2 (6H), 2,3 (3H), 2,9 (1H), 3,1 (4H),

3,2 (1H), 4,3 (2H), 5,4 (1H), 7,2-8,0 (15H), 8,2 (1H), 8,9 (1H) a 9,4 (1H) ppm.

Příklad 166

2(E-2-(4-(N,N-n-butyl-ethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl)-benzamid

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

Příklad 167

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-diethylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-4-methyl-benzamid x hydrochlorid

Ms: m/e = 469 ($M^+ + 1$).

Příklad 168

N(1-carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N-ethyl-N-isopropylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 169

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N-ethyl-N-isopropylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,9 (6H), 1,0 (3H), 1,8 (1H), 2,2 (2H), 2,4 (2H), 3,1 (2H), 3,6 (2H), 5,7 (1H), 6,4 (1H), 6,9-7,5 (16H) a 7,7 (1H) ppm.

Příklad 170

N(1-carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N-cyklohexyl-N-methylaminomethyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

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

Příklad 171

Amid kyseliny $N(1\text{-carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl})\text{-}2(E\text{-}2(4(N\text{-methyl-piperazin-1-yl-methyl})\text{-fenyl})\text{-ethen-1-yl})\text{-nikotinové}$ x dihydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,9\text{--}1,9$ (10H), 2,8 (2H), 4,4 (2H), 5,2 (1H), 7,4–8,2 (13H), 8,7 (1H) a 9,1 (1H) ppm.

Příklad 172

Amid kyseliny $N(1\text{-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl})\text{-}2(E\text{-}2(4(N\text{-methyl-piperazin-1-yl-methyl})\text{-fenyl})\text{-ethen-1-yl})\text{-nikotinové}$ x dihydrochlorid

Ms: $m/e = 511$ (M+)

Příklad 173

$N(1\text{-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl})\text{-}2(E\text{-}2(4(N\text{-cyklohexyl-N-methylaminomethyl})\text{-fenyl})\text{-ethen-1-yl})\text{-benzamid}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,9$ (2H), 1,1–1,4 (7H), 1,6 (1H), 1,8 (2H), 2,1 (2H), 2,4 (3H), 3,9 (2H), 5,5 (1H), 5,9 (1H), 6,4 (1H) a 6,8–7,8 (16H) ppm.

Příklad 174

Amid kyseliny $N(1\text{-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl})\text{-}2(E\text{-}2(4(\text{morfolin-1-yl-methyl})\text{-fenyl})\text{-ethen-1-yl})\text{-nikotinové}$ x dihydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,8$ (1H), 3,0–3,4 (5H), 3,8–4,0 (4H), 4,4 (2H), 5,5 (1H), 7,2–8,0 (13H), 8,2 (1H), 8,7 (1H), 8,7 (1H), 9,2 (1H) a 11,8 (široce) ppm.

Příklad 175

Amid kyseliny $N(1\text{-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl})\text{-}2(E\text{-}2(4(N,N\text{-dimethylamino-methyl})\text{-fenyl})\text{-ethen-1-yl})\text{-nikotinové}$ x dihydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,3$ (6H), 2,9 (1H), 3,0–3,2 (4H), 3,3 (1H), 4,3 (2H), 5,4 (1H), 7,2–8,0 (13H), 8,2 (1H), 8,7 (1H), 9,2 (1H), 10,6 (široce) ppm.

Příklad 176

$N(1\text{-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl})\text{-}2(E\text{-}2(4(1,2,5,6\text{-tetra-}$

hydropyridin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Ms: $m/e = 493$ (M^+)

Příklad 177

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-3-chlor-2(E-2(4(N,N-dimethylamino-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Příklad 178

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperazin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x 2 kyselina methansulfonová

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 2,4$ (12H), 2,8-3,7 (11H), 4,5 (2H), 5,4 (1H), 7,2-8,0 (18H), 8,2 (1H) a 9,0 (1H) ppm.

Příklad 179

N(1-carbamoyl-1-oxo-n-butan-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 1,0$ (3H), 1,6 (1H), 1,9 (1H), 3,0-3,4 (4H), 3,7-4,0 (4H), 4,3 (2H), 5,2 (1H), 7,2-8,2 (12H), 8,9 (1H) a 11,8 (široce) ppm.

Příklad 180

N(1-carbamoyl-3-methyl-1-oxo-n-butan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperazin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x 2 kyselina methansulfonová

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 0,9-1,1$ (6H), 2,3 (3H), 2,8 (3H), 3,0-3,8 (8H), 3,9 (2H), 5,1 (1H), 7,0-8,2 (12H), 8,8 (1H) ppm.

Příklad 181

N(1-carbamoyl-3-methyl-1-oxo-n-butan-2-yl)-2(E-2(4(morfolin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x kyselina methansulfonová

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 0,9-1,1$ (6H), 2,3 (4H), 3,0-3,5 (4H), 3,6-4,0 (4H), 5,2 (1H), 7,2-8,1 (12H), 8,8 (1H) 9,8 (široce) ppm.

Příklad 182

N(1-carbamoyl-1-oxo-n-butan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperazin-1-yl-methyl)-fenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x dihydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 1,0 (3H), 1,6 (1H), 1,9 (1H), 2,8 (3H), 3,3-3,8 (10H), 5,1 (1H), 7,3-8,1 (12H) a 8,8 (1H) ppm.

Příklad 183

N(1-carbamoyl-1-oxo-n-hexan)-2(4(piperidin-1-yl-methyl)-fenyl)-benzamid

Příklad 184

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(4(piperidin-1-yl-methyl)-fenyl)-benzamid

Příklad 185

Amid kyseliny N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(N-methyl-tetrahydroisochinolin-7-yl)-oxy-nikotinové

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

Příklad 186

N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(N-methyl-tetrahydroisochinolin-7-yl)-oxy-benzamid

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

Příklad 187

Amid kyseliny N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-2(4(piperidin-1-yl-methyl)benzyloxy)-nikotinové

Příklad 188

Amid kyseliny 2(4(N,N-dimethylaminomethyl)-benzyloxy)-N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-nikotinové

Příklad 189

Amid kyseliny N(3-fenyl-propan-1-al-2-yl)-2(4(4-methylpiperazin-1-yl-methyl)-benzyloxy)-nikotinové

Příklad 190

Amid kyseliny N(1-carbamoyl-1-oxo-3-fenyl-propan-2-yl)-2(4(2-

17.10.00

- 51 -

(N,N-dimethylamino)-eth-1-yl)-fenyloxy-nikotinové x hydrochlorid

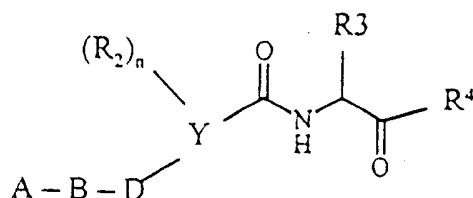
PIETR KALITZKY
ATTORNEY AT LAW



NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW YORK

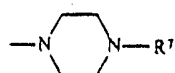
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Amidy obecného vzorce I



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

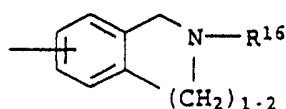
A $-(CH_2)_p-R^1$, přičemž R^1 může být pyrrolidin, morfolin, hexahydroazepin, piperidin, $-NR^5R^6$ a



přičemž cyklické aminy mohou být substituovány ještě jedním nebo dvěma radikály R^{15} ze skupiny vodík, C_1-C_6 -alkyl, $O-C_1-C_4$ -alkyl a fenyl a radikály R^5 , R^6 a R^7 mohou značit nezávisle na sobě vodík, C_1-C_4 -alkyl, cyklohexyl, cyklopentyl, CH_2Ph , Ph , CH_2CH_2Ph , přičemž fenylové kruhy ještě mohou být substituovány radikálem R^6 a p může být 1 a 2 a

B může značit fenyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl a pyridazyl, přičemž kruhy mohou být substituovány ještě až 2 radikály R^8 , a

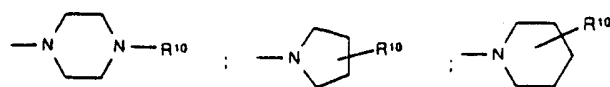
A a B mohou také společně být



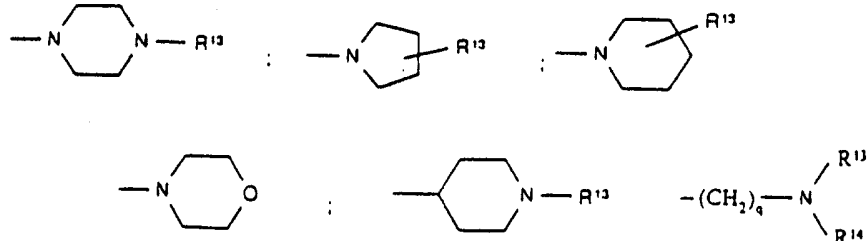
a radikál R^{16} značí vodík, C_1-C_6 -alkyl a $(CH_2)_{1-4}$ -fenyl, přičemž fenylový kruh může být substituován ještě maximálně dvěma radikály R^6 a

D může být $-(CH_2)_0-2-O-(CH_2)_0-2$, $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ a

- R^2 značí chlor, brom, fluor, C_1-C_6 -alkyl, $NHCO-C_1-C_4$ -alkyl, $NHSO_2-C_1-C_4$ -alkyl, NO_2 , $-O-C_1-C_4$ -alkyl a NH_2 a
- R^3 značí rozvětvený nebo nerozvětvený $-C_1-C_6$ -alkyl, který ještě může nést radikál SCH_3 , fenylový kruh, imidazolový kruh, indolylový kruh a cyklopentylový, cykloheptylový a cyklohexylový kruh, který je substituován maximálně dvěma radikály R^8 , přičemž R^8 značí vodík, přímý nebo rozvětvený 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, $-NHSO_2-C_1-C_4$ -alkyl a $-SO_2-C_1-C_4$ -alkyl a
- Y fenyl, pyridin, pyridazin, pyrimidin a pyrazin a
- R^4 značí vodík, $COOR^9$ a $CO-Z$, kde Z značí $NR^{10}R^{11}$ a



- R^9 značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C_1-C_6 -alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma radikály R^{12} a
- R^{10} značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C_1-C_6 -alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který může být substituován jedním nebo dvěma radikály R^{12} , a



- R^{11} značí vodík, nebo rozvětvený nebo nerozvětvený C_1-C_6 -alkyl, který může být ještě substituován fenylovým kruhem, který ještě může nést radikál R^9 , a
- R^{12} může značit vodík, nebo 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, $-MHCO-C_1-C_4$ -alkyl,

-NHCO-fenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, -NHSO₂-fenyl, -SO₂-C₁-C₄-alkyl a -SO₂-fenyl,

R¹³ značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma radikály R¹², a

R¹⁴ značí vodík, nebo přímý nebo rozvětvený C₁-C₆-alkyl, který může být substituován fenylovým kruhem, který ještě může být substituován jedním nebo dvěma radikály R¹², a

n značí číslo 0, 1 nebo 2 a

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

2. Amidy vzorce I podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že značí A -CH₂-R¹, B fenyl, D -CH=CH-, R² vodík, R³ benzyl, CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, Y fenyl a R⁴ CO-NH₂ a všechny zbývající proměnné mají stejný význam jako v nároku 1.
3. Amidy vzorce I podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že značí A -CH₂-R¹, B fenyl, D -CH=CH-, R² vodík, R³ benzyl, CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, Y fenyl a R⁴ vodík a všechny zbývající proměnné mají stejný význam jako v nároku 1.
4. Amidy vzorce I podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že značí A -CH₂-R¹, B fenyl, D -CH=CH-, R² vodík, R³ benzyl, CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, Y pyridin a R⁴ vodík a všechny zbývající proměnné mají stejný význam jako v nároku 1.
5. Amidy vzorce I podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že značí A -CH₂-R¹, B fenyl, D -CH=CH-, R² vodík, R³ benzyl, CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, Y pyridin a R⁴ CONH₂ a všechny zbývající proměnné mají stejný význam jako v nároku 1.

6. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k léčení nemocí.
7. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 jako inhibitorů cysteinových proteas.
8. Použití podle nároku 6 jako inhibitorů cysteinových proteas jako calpainů a cathepsinů, zejména calpainů I a II a catepsinů B a L.
9. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení nemocí, u nichž nastává zvýšená aktivita calpainu.
10. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení neurodegenerativních nemocí a neuronálních poškození.
11. Použití podle nároku 9 k léčení neurodegenerativních nemocí a neuronálních poškození, které jsou vyvolány ischemií, traumatem nebo rozsáhlým krvácením.
12. Použití podle nároku 10 k léčení mozkové mrtvice a mozkového tramatu po zlomenině lebky.
13. Použití podle nároku 10 k léčení Alzheimerovy nemoci a Huntigtonovy nemoci.
14. Použití podle nároku 10 k léčení epilepsie.
15. Použití sloučenin vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv a léčení poškození srdce po kardiálních ischemiích, poškození reperfuzí po zúžení cév, poškození ledvin po renálních ischemiích, poškození kosterních svalů, dystrofií svalů, poškození, která vznikají proliferací buněk hladkých svalů, koronárního vasospasmu, cerebrálního vasospasmu, kataraktu očí, po angioplastii.
16. Použití amidů vzorce I podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k

léčení tumorů a jejich metastází.

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

PETR KALENČEK
ATTORNEY AT LAW

Ing. Petr Kalenček
Právní kancelář
Právní z. s. r. o.
129 00 Praha 2, Hálkova 2
Česká republika