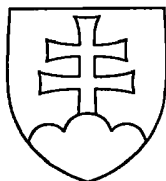


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

916-2000

(22) Dátum podania: 14.12.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/069 910, 60/079 197, 60/079 944, 60/080 397, 60/083 251, 9810182.7, 9810882.2, 9810892.1, 9811283.2, 9812686.5, 60/092 588, 60/092 624, 60/099 948, 9822331.6, 9822701.0

(32) Dátum priority: 17.12.1997, 24.03.1998, 30.03.1998, 02.04.1998, 27.04.1998, 13.05.1998, 20.05.1998, 20.05.1998, 26.05.1998, 12.06.1998, 13.07.1998, 13.07.1998, 11.09.1998, 13.10.1998, 16.10.1998

(33) Krajina priority: GB, GB, GB, GB, US, US, US, GB, GB, US, US, US, US, US, GB

(40) Dátum zverejnenia: 12.03.2001

(86) Číslo PCT: PCT/US98/26568

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 99/31099

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 471/04

C 07D 401/06

C 07D 401/14

C 07D 519/00

A 61K 31/415

A 61K 31/44

// (C 07D 519/00,

C 07D 498:00,

C 07D 471:00)

(71) Prihlasovateľ: MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Duggan Mark E., Rahway, NJ, US;
Meissner Robert S., Rahway, NJ, US;
Hutchinson John H., Rahway, NJ, US;
Halczenko Wasyl, Rahway, NJ, US;
Askew Ben C., Rahway, NJ, US;
Coleman Paul J., Rahway, NJ, US;
Patane Michael A., Rahway, NJ, US;
Wang Jiabing, Rahway, NJ, US;
Perkins James J., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Antagonisty integrínových receptorov, farmaceutické prostriedky s ich obsahom, spôsob ich výroby a ich použitie**

(57) Anotácia:
Sú opísané antagonisty integrínových receptorov a ich deriváty, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú antagonisty integrínových receptorov $\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha\text{v}\beta 5$ a/alebo $\alpha\text{v}\beta 6$ a sú užitočné na inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty, liečbu a prevenciu osteoporózy, inhibujú cievne restenózy, diabetickú retinopatiu, makulárnu degeneráciu, angiogénézu, aterosklerózu, zápal, podporujú hojenie rán, inhibujú vírusové ochorenia a rast nádorov a metastázy.

Antagonisty integrínových receptorov, farmaceutické prostriedky s ich obsahom, spôsob ich výroby a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka zlúčenín a ich derivátov, syntézy uvedených zlúčenín a ich použitia ako antagonistov integrínových receptorov. Bližšie, zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú antagonisy integrínových receptorov $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ a/alebo $\alpha_v\beta_6$ a sú užitočné na inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty, liečbu a prevenciu osteoporózy, a inhibujú cievne restenózy, diabetickú retinopatiu, makulárnu degeneráciu, angiogénu, aterosklerózu, zápaly, podporujú hojenie rán, inhibujú vírusové ochorenia, rast nádorov a metastázy. Tento vynález je príbuzný US predbežným prihláškam bežné číslo 60/069 910 z 17. decembra 1997; 60/083 251 z 27. apríla 1998; 60/092 588 z 13. júla 1998; 60/079 197 z 24. marca 1998; 60/079 944 z 30. marca 1998; 60/080 397 z 2. apríla 1998; 60/092 624 z 13. júla 1998; a 60/099 948 z 11 septembra 1998; obsah každej z uvedených prihlášok sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Doterajší stav techniky

Usudzuje sa, že široká rôznorodosť chorobných stavov môže byť sprostredkovaná pôsobením integrínových receptorov a že antagonisy integrínových receptorov predstavujú užitočnú skupinu liečiv. Integrínové receptory sú heterodimérne transmembránové proteíny, cez ktoré sa bunky spájajú a komunikujú s extracelulárnou matricou a ďalšími bunkami (pozri: S. B. Rodan a G. A. Rodan, Integrine Function In Osteoclasts, Journal of Endocrinology 154, S47 až S56 (1997); uvedená práca sa tu zahŕňa týmto odkazom ako celok).

Z jedného hľadiska tohto vynálezu sú uvedené zlúčeniny užitočné na inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty. Vstrebávanie kostnej hmoty je sprostredkovaná pôsobením buniek, známych ako osteoklasty. Osteoklasty sú veľké viacjadrové bunky až do veľkosti priemeru 400 μm , ktoré resorbujú

mineralizované tkanivo, najmä uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý, najmä v stavcoch. Osteoklasty sú aktívne sa pohybujúce bunky, ktoré migrujú po povrchu kosti a môžu sa viazať na kosť, vylučovať potrebné kyseliny a proteázy, čím spôsobujú skutočné vstrebávanie mineralizovaného tkaniva kostí. Podrobnejšie; uznáva sa, že osteoklasty jestvujú najmenej v dvoch fyziologických stavoch, menovite v sekrečnom stave a v migračnom či motilnom stave. Osteoklasty v sekrečnom stave sú ploché, pripájajú sa k matrici kosti cez tesnú zónu pripojenia (uzatváracia zóna), polarizujú sa, tvoria zvlnené rozhranie a na resorbovanie kosti vylučujú lyzomálne enzýmy a protóny. Adhézia osteoklastov k povrchu kosti je dôležitý počiatočný krok vstrebávania kosti. Osteoklasty v migračnom či motilnom stave sa pohybujú matricou kosti a nezúčastňujú sa na vstrebávaní kým sa opäť nenaviažu na povrch kosti.

Integríny sa zapájajú pri pripájaní osteoklastov, pri ich aktivácii a migrácii. Najviac rozšírený integrín v osteoklastoch, napríklad potkanov, kurčiat, myší alebo v ľudských osteoklastoch je integrínový receptor, známy ako $\alpha_v\beta_3$, o ktorom sa usudzuje, že vstupuje do interakcie v kosti s matricovými proteínmi, obsahujúcimi RGD sekvenciu. Protilátky k $\alpha_v\beta_3$ blokujú vstrebávanie kostnej hmoty *in vitro*, z čoho vyplýva, že tento integrín má kľúčovú úlohu v procese vstrebávania. Stále viac dôkazov podporuje názor, že $\alpha_v\beta_3$ ligandy možno u cicavcov použiť *in vivo* na inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty, ktorá je sprostredkúvaná osteoklastmi.

V súčasnosti hlavné kostné ochorenia, ktoré sú predmetom verejného záujmu sú osteoporóza, maligná hyperkalcémia, osteopénia v dôsledku kostných metastáz, periodontálne ochorenia, hyperparatyroidizmus, periartikulárne erózie pri reumatoidnej artritíde, Pagetsova choroba, imobilizáciou vyvolaná osteopénia a glukokortikoidmi vyvolaná osteoporóza. Všetky tieto stavy sú charakteristické úbytkom kostnej hmoty, spôsobeným nerovnováhou medzi vstrebávaním kostnej hmoty (to znamená úbytkom kosti) a tvorbou kostí, ktorá pokračuje celý život priemernou rýchlosťou asi 14 % ročne. Premena kosti je ale rozdielna od miesta k miestu; napríklad je väčšia v trabekulárnych kostiach chrčtice a v alveolárnej kosti v čelusti ako v kôre dlhých kostí. Náklonnosť k úbytku kostnej hmoty je priamo úmerná k premene a môže tvoriť vyše 5 % ročne v chrčtici ihneď po menopauze, čo je stav vedúci k vyššiemu riziku zlomenín.

V USA je v súčasnosti približne 20 miliónov ľudí so zistiteľnými fraktúrami stavcov v dôsledku osteoporózy. Ďalej, 250 000 bedrových fraktúr ročne sa pripisuje osteoporóze. Táto klinická situácia je spojená s 12 % úmrtnosťou v priebehu prvých dvoch rokov, pričom 30 % pacientov potrebuje po fraktúre ošetrovateľskú domácu opateru.

Osobám trpiacim týmito stavmi by prospela liečba látkami, ktoré inhibujú vstrebávanie kostnej hmoty.

Zistilo sa ďalej, že $\alpha v \beta 3$ ligandy sú užitočné v liečbe a/alebo inhibícii restenózy, to znamená opakujúcej sa stenózy po korektívnej chirurgii srdcových chlopní, ďalej v liečbe aterosklerózy, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie a angiogenézy, to znamená tvorby nových krvných ciev. Predpokladá sa ďalej, že rast nádorov závisí na zodpovedajúcom prísune krvi, ktorý opäť závisí od rastu nových krvných ciev do nádoru; inhibícia angiogenézy teda môže spôsobovať regresiu nádoru na zvieracom modeli (pozri: Harrison's Principles of Internal Medicine, 12. vydanie, ktoré sa tu zahŕňa ako celok týmto odkazom). Preto $\alpha v \beta 3$ antagonisty, ktoré inhibujú angiogénzu môžu byť užitočné v liečbe rakoviny tým, že inhibujú rast nádorov (pozri: Brooks et. al, Cell 79, 1157 až 1164 (1994), táto publikácia sa tu zahŕňa ako celok).

Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu môžu navyše inhibovať neovaskularizáciu svojím účinkom ako antagonistov integrínového receptora $\alpha v \beta 5$. Ukázalo sa, že monoklonová protilátka k $\alpha v \beta 5$ inhibuje VEGF-vyvolanú angiogénzu v rohovke potkana a kurčací chorioalantoidný membránový model (pozri: M. C. Friedlander *et al.*, Science 270, 1500 až 1502, (1995), uvedená publikácia sa tu zahŕňa ako celok týmto odkazom).

Zlúčeniny, ktoré antagonizujú $\alpha v \beta 5$ sú preto užitočné na liečbu a prevenciu makulárnej degenerácie, diabetickej retinopatie, rastu nádorov a metastáz.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu ďalej inhibovať angiogénzu a zápaly pôsobením ako antagonisty integrínového receptora $\alpha v \beta 6$, ktorý je exprimovaný v neskorších štádiách hojenia rán a je exprimovaný až do zatvorenia rany (pozri: Christofidou-Solomidou *et al.*, Expression and Function of Endothelial Cell αv Integrin Receptors in Wound-Induced Human Angiogenesis in Human Skin/SCID

Mice Chimeras, Am. Journal of Pathology, 151, (4) 975 až 983 (1997); uvedená práca sa týmto odkazom zahŕňa ako celok). Predpokladá sa, že $\alpha v\beta 6$ má úlohu v prestavbe vaskularizácie v neskorších štádiách angiogenézy. $\alpha v\beta 6$ sa teda zúčastňuje modulácie zápalov epitelu a je indukovaný v odozve na miestne poranenia a zápaly (pozri: Xiao-Zhu Huang *et al.*, Inactivation of the Integrin $\beta 6$ Subunit Gene Reveals a Role of Epithelial Integrins in Regulating Inflammation in the Lunge and Skin, J. of Cell Biology 133 (4), 921 až 928(1996); uvedená práca sa týmto odkazom zahŕňa ako celok). Podľa uvedeného zlučieniny, ktoré antagonizujú $\alpha v\beta 6$ sú užitočné v liečbe alebo prevencii rakoviny tým, že inhibujú rast nádoru a metastázy.

Určité zlučieniny podľa tohto vynálezu navyše antagonizujú obidva receptory $\alpha v\beta 3$ a $\alpha v\beta 5$. Také zlučieniny, označované ako "zdvojené $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$ antagonisty", sú užitočné na inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty, liečbu a prevenciu osteoporózy, a na inhibíciu vaskulárnej restenózy, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, angiogenézy, aterosklerózy, zápalov, rastu nádoru a metastázy.

Niektoré zlučieniny podľa tohto vynálezu sú ďalej užitočné ako zmiešané $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$ a $\alpha v\beta 6$ receptorové antagonisty.

Podľa uvedeného budú predmetom vynálezu zlučieniny, ktoré sú užitočné ako antagonisty integrínových receptorov.

Z iného hľadiska budú predmetom vynálezu zlučieniny, ktoré sú užitočné ako antagonisty $\alpha v\beta 3$ receptora.

Ďalej predmetom vynálezu sú zlučieniny, ktoré sú užitočné ako antagonisty $\alpha v\beta 5$ receptora.

Ďalším predmetom vynálezu sú zlučieniny, ktoré sú užitočné ako antagonisty $\alpha v\beta 6$ receptora.

Iným predmetom vynálezu sú zlučieniny, ktoré sú užitočné ako zdvojené antagonisty $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$ receptorov.

Iným predmetom vynálezu sú zlučieniny, ktoré sú užitočné ako zmiešané antagonisty $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$ a $\alpha v\beta 6$ receptorov.

Z ďalšieho hľadiska predmetom vynálezu sú farmaceutické prostriedky, obsahujúce antagonisty integrínových receptorov.

Ďalej predmetom vynálezu sú spôsoby prípravy farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu.

Iným predmetom vynálezu sú spôsoby vyvolania antagonistujúceho účinku integrínového receptora u cicavca, ktorý to potrebuje, podávaním zlúčenín a/alebo farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu.

Ďalším predmetom vynálezu sú zlúčeniny a farmaceutické prostriedky, ktoré sú užitočné na inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty, restenózy, aterosklerózy, zápalov, vírusových ochorení, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, angiogenézy, rastu nádoru a metastázy.

Ďalším predmetom vynálezu sú zlúčeniny a farmaceutické prostriedky, užitočné na liečbu osteoporózy.

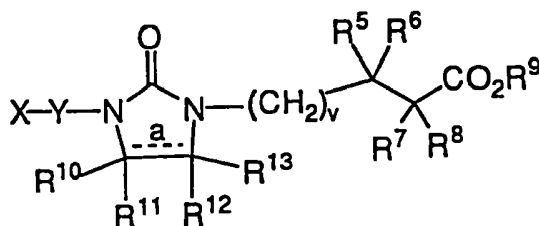
Iným predmetom vynálezu sú spôsoby inhibície vstrebávania kostnej hmoty, inhibície restenózy, aterosklerózy, zápalu, vírusových ochorení, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, angiogenézy, rastu nádoru a metastázy.

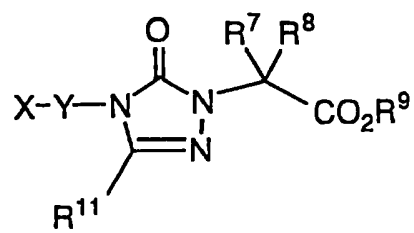
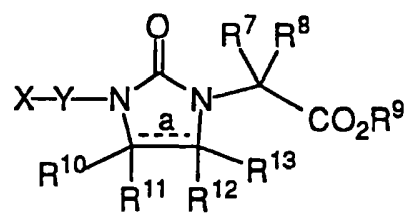
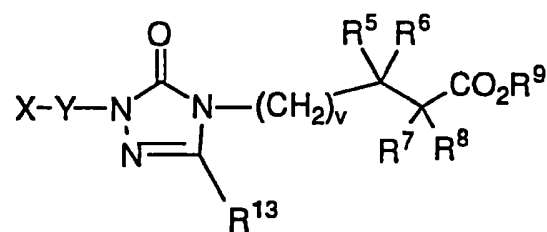
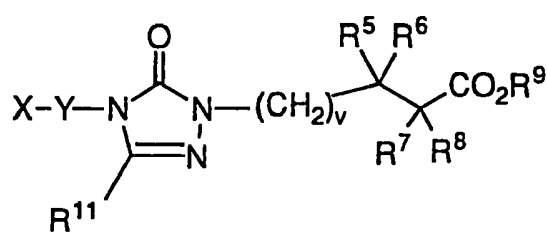
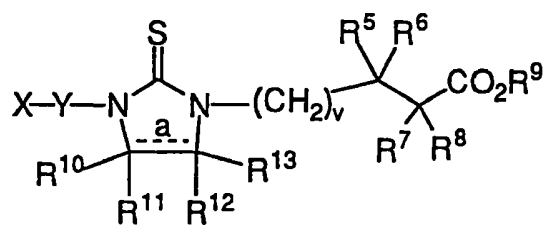
Ďalším predmetom vynálezu je poskytnúť spôsoby liečby osteoporózy.

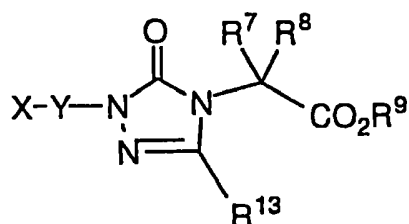
Uvedené a ďalšie zámery tohto vynálezu budú objasnené v nasledujúcom podrobnom opise.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú zlúčeniny, ktoré majú štruktúrny vzorec, vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z

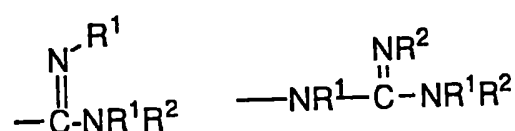






v ktorých prerušovaná čiara a znamená jednoduchú alebo dvojité väzbu; za predpokladu, že a znamená dvojité väzbu, potom dvojitou väzbou viazané uhlíkové atómy sú substituované iba s R^{10} a R^{12} ;

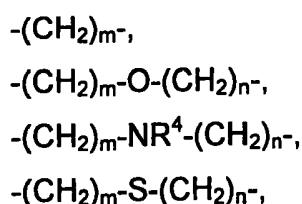
X je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z

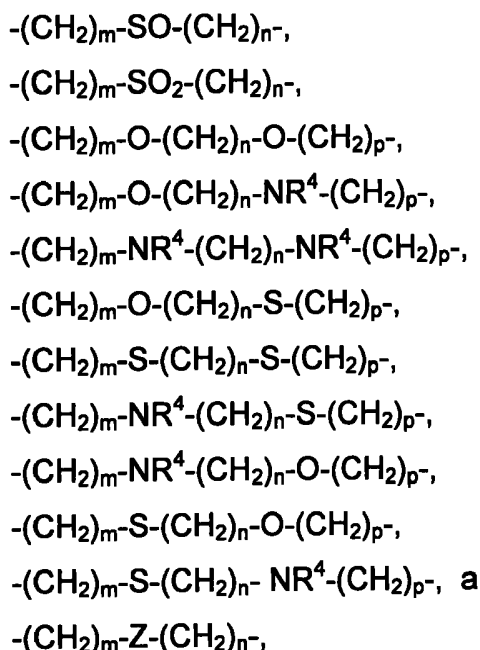


5 alebo 6 členného monocyklického aromatického alebo nearomatického kruhového systému, ktorý má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, v ktorom v kruhu viazané dusíkové atómy sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 ; a

9 až 14 členného polycyklického kruhového systému, v ktorom jeden alebo viac kruhov je(sú) aromatický(é) a v ktorom uvedený polycyklický kruhový systém má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, pričom dusíkové atómy viazané v kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 ;

Y je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva zo zoskupení





kde Z je 3 až 10 členný monocyklický alebo polycyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, pričom dusíkové atómy viazané v kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 , v ktorých každý metylénový (CH_2) uhlíkový atóm v Y, iný ako v R^4 , môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R^3 ; a

kde R^1 a R^2 sú vzájomne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z atómov alebo zoskupení:

vodík, halogén, C_{1-10} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{3-8} -cykloheteroalkyl, C_{3-8} -cykloalkyl C_{1-6} alkyl, C_{3-8} -cykloheteroalkyl- C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-8} -alkyl, amino, amino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-3} -acylamino, C_{1-3} -acylamino- C_{1-8} -alkyl, $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl) $_p$ amino, $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl) $_p$ amino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkoxy, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, trifluóretoxy, C_{1-8} -alkyl-S(O) $_p$, $(\text{C}_{1-8}$ -alkyl) $_p$ -aminokarbonyl, C_{1-8} -alkyloxykarbonylamino, $(\text{C}_{1-8}$ -alkyl) $_p$ -aminokarbonyloxy, $(\text{aryl-}\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})_p$ amino, $(\text{aryl})_p$ amino, aryl- C_{1-8} -alkylsulfonylamino a C_{1-8} -alkylsulfonylamino; alebo dva R^1 substituenty, ak sú na rovnakom uhlíkovom atóme, vytvárajú spolu s uvedeným uhlíkovým atómom ku ktorému sú viazané karbonylovú skupinu;

R^3 je vždy vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,

aryl,

C_{1-10} -alkyl,

aryl-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-,

aryl-(CH_2)_r-S(O)_p-(CH_2)_s-,

aryl-(CH_2)_r-C(O)-(CH₂)_s-,

aryl-(CH_2)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,

aryl-(CH_2)_r-N(R⁴)-C(O)-CH₂)_s-,

aryl-(CH_2)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,

halogén,

hydroxyl,

oxo,

trifluórmetyl,

C_{1-8} -alkylkarbonylamino,

aryl- C_{1-5} -alkoxy,

C_{1-5} -alkoxykarbonyl,

(C_{1-8} -alkyl)_p-aminokarbonyl,

C_{1-6} -alkylkarbonyloxy,

C_{3-8} -cykloalkyl,

(C_{1-6} -alkyl)_p-amino,

amino(C_{1-6} -alkyl),

arylamino-karbonyl,

aryl- C_{1-5} -alkylaminokarbonyl,

aminokarbonyl,

aminokarbonyl- C_{1-6} -alkyl,

hydroxykarbonyl,

hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl,

$HC\equiv C-(CH_2)_t$ -,

C_{1-6} -alkyl- $C\equiv C-(CH_2)_t$ -,

C_{3-7} -cykloalkyl- $C\equiv C-(CH_2)_t$ -,

aryl- $C\equiv C-(CH_2)_t$ -,

C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-amino,
(aryl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_p-aminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,

arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,

(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl, a

(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl;

alebo dva substituenty R³, ak sú na rovnakom uhlíkovom atóme, vytvárajú spolu s uvedeným uhlíkovým atómom ku ktorému sú viazané karbonylovú skupinu alebo cyklopropylovú skupinu,

pričom každá z alkylových skupín R³ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹,

a za predpokladu, že každá skupina R³ je vybraná tak, že uhlíkový atóm (uhlíkové atómy), ku ktorému (ktorým) je R³ viazaná, je vo výslednej zlúčenine sám viazaný (viazané) najviac k jednému heteroatómu;

R⁴ je vždy nezávisle vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,

aryl,

aminokarbonyl,

C₃₋₈-cykloalkyl,

amino-C₁₋₆-alkyl,

(aryl)_p-aminokarbonyl,

(aryl-C₁₋₅-alkyl)_p-aminokarbonyl,

hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,

C₁₋₈-alkyl,

aryl-C₁₋₆-alkyl,

(C₁₋₆-alkyl)_p-aminoC₂₋₆-alkyl,

(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-aminoC₂₋₆-alkyl,

C₁₋₈-alkylsulfonyl,

C₁₋₈-alkoxykarbonyl,

aryloxykarbonyl,

aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonyl,

C₁₋₈-alkoxykarbonyl,

arylkarbonyl,

aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,

(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl,

aminosulfonyl,

C₁₋₈-alkylaminosulfonyl,
(aryl)_p-aminosulfonyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonyl,
arylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,
aryltiokarbonyl, a
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,

pričom každá z alkylových skupín R⁴ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹;

R⁵ a R⁶ sú vzájomne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
C₁₋₁₀-alkyl,
aryl-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
halogén,
hydroxyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₅-alkoxy,
C₁₋₅-alkoxykarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
C₃₋₈-cykloalkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
amino-(C₁₋₆-alkyl)_p,
arylamino-karbonyl,
aryl-C₁₋₅-alkylaminokarbonyl,

aminokarbonyl,
aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
hydroxykarbonyl,
hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
HC≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
aryl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-amino,
(aryl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_p-aminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,

aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,

aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl, a
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl;

alebo substituenty R⁵ a R⁶ spolu, ak sú na rovnakom uhlíkovom atóme, vytvárajú spolu s uvedeným uhlíkovým atómom ku ktorému sú viazané karbonylovú skupinu, pričom každá z alkylových skupín R⁵ a R⁶ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹,

a za predpokladu, že každá skupina R⁵ a R⁶ je vybraná tak, že vo výslednej zlúčenine uhlíkový atóm (uhlíkové atómy), ku ktorému (ktorým) sú R⁵ a R⁶ viazané, je sám viazaný (viazané) najviac k jednému heteroatómu;

R⁷ a R⁸ sú vzájomne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,

aryl,

C₁₋₁₀-alkyl,

aryl-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,

halogén,

hydroxyl,

C₁₋₈-alkylkarbonylamino,

aryl-C₁₋₅-alkoxy,

C₁₋₅-alkoxykarbonyl,

(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
C₃₋₈-cykloalkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
amino-C₁₋₆-alkyl,
arylamino-karbonyl,
aryl-C₁₋₅-alkylamino-karbonyl,
aminokarbonyl,
aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
hydroxykarbonyl,
hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
HC≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
aryl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-amino,
(aryl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,

aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_p-aminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylkarbonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylamino-karbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,

C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl a
C₇₋₂₀-polycyklyl-C₀₋₈-alkylsulfonylamino;

pričom každá z alkylových skupín R⁷ a R⁸ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹,

a za predpokladu, že každá skupina R⁷ a R⁸ je vybraná tak, že vo výslednej zlúčenine uhlíkový atóm (uhlíkové atómy), ku ktorému (ktorým) sú R⁷ a R⁸ viazané, je sám viazaný (viazané) najviac k jednému heteroatómu;

R⁹ je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
C₁₋₈-alkyl,
aryl,
aryl-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonyloxy-C₁₋₄-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkylkarbonyloxy-C₁₋₄-alkyl,
C₁₋₈-alkylaminokarbonylmetylén a

C₁₋₈-dialkylaminokarbonylmetylén;

R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ sú vzájomne nezávislé od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,

C₁₋₈-alkyl,

aryl,

halogén,

hydroxyl,

aminokarbonyl,

C₃₋₈-alkyl,

amino-C₁₋₆-alkyl,

(aryl)_p-aminokarbonyl,

hydroxykarbonyl,

(aryl-C₁₋₅-alkyl)_paminokarbonyl,

hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,

aryl-C₁₋₆-alkyl,

(C₁₋₆-alkyl)_pamino-C₁₋₆-alkyl,

(aryl-C₁₋₆-alkyl)_pamino-C₂₋₆-alkyl,

C₁₋₈-alkylsulfonyl,

C₁₋₈-alkoxykarbonyl,

aryloxykarbonyl,

aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonyl,

C₁₋₈-alkylkarbonyl,

arylkarbonyl,

aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,

(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl,

aminosulfonyl,

C₁₋₈-alkylaminosulfonyl,

(aryl)_p-aminosulfonyl,

(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminosulfonyl,

C₁₋₆-alkylsulfonyl,

arylsulfonyl,

aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,

aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,
aryltiokarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,
aryl-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
HC≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
aryl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₅-alkoxy,
C₁₋₅-alkoxykarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_pamino,
aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
(aryl)_pamino,

(aryl)_p amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_paminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_paminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,

(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl, a
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl;

alebo R¹⁰ a R¹² spolu s uhlíkom, na ktorý sú viazané vytvárajú 5 až 7 členný monocyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, v ktorom v kruhu viazané dusíkové atómy sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R¹ a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R¹,

pričom každá z alkylových skupín R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹;

pričom

každé m je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 6;

každé n je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 6;

každé p je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 2;

každé r je vždy nezávisle celé číslo od 1 do 3;

každé s je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 3;

každé t je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 3; a

každé v je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 2;

a farmaceuticky prípustné soli uvedených zlúčenín.

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich uvedené zlúčeniny podľa tohto vynálezu a farmaceuticky prípustný nosič.

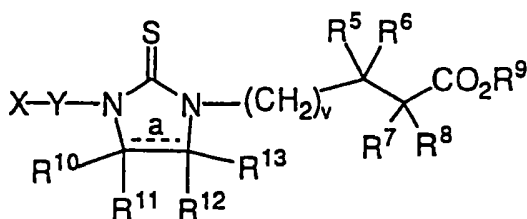
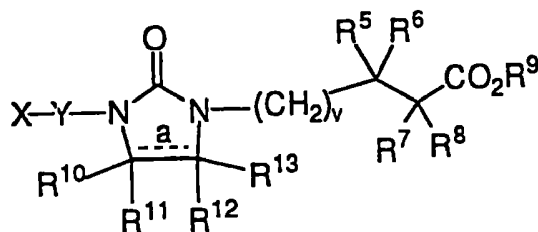
Vynález sa ďalej týka spôsobov prípravy farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu.

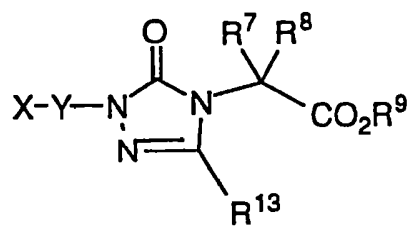
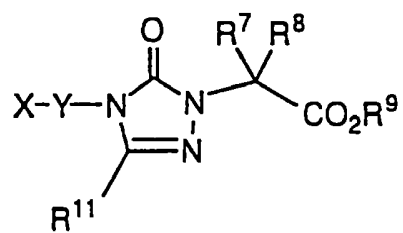
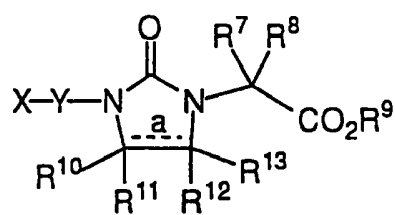
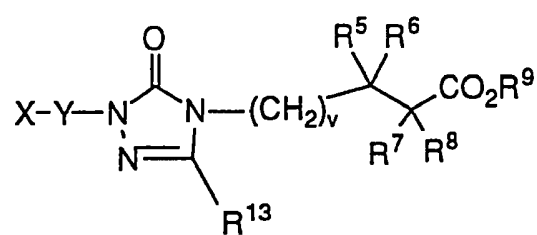
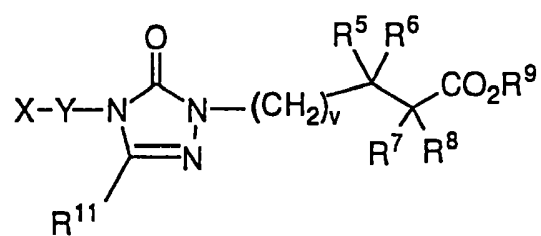
Vynález sa týka tiež spôsobov vyvolania antagonizujúceho účinku integrínového receptora u cicavca, ktorý to potrebuje, podávaním zlúčenín a/lebo farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu.

Vynález sa týka tiež spôsobov inhibície vstrebávania kostnej hmoty, inhibície restenózy, aterosklerózy, zápalu, vírusových ochorení, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, angiogenézy, hojenia rán, rastu nádoru a metastáz podávaním zlúčenín a/alebo farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu.

Vynález sa týka tiež spôsobov liečby osteoporózy podávaním zlúčenín a/alebo farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu.

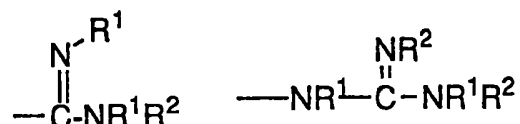
Tento vynález sa týka zlúčenín, použiteľných ako antagonistov integrínového receptora. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú charakterizované ďalej uvedenými štruktúrnymi vzorcami, vybranými zo skupiny, ktorá zahŕňa





v ktorých prerušovaná čiara $\underline{\hspace{0.5em}}$ znamená jednoduchú alebo dvojité väzbu; za predpokladu, že $\underline{\hspace{0.5em}}$ znamená dvojité väzbu, potom dvojitou väzbou viazané uhlíkové atómy sú substituované iba s R^{10} a R^{12} ;

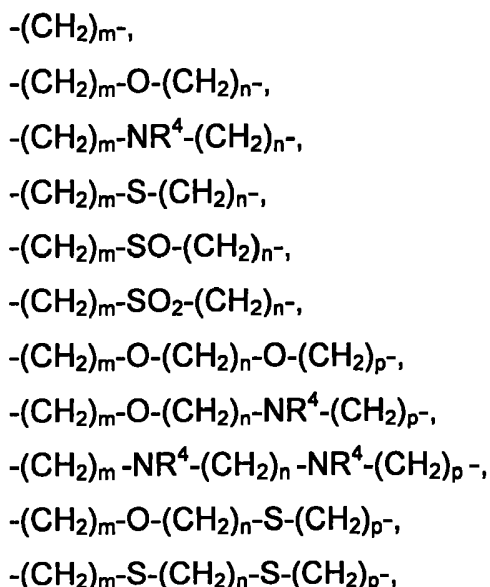
X je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z

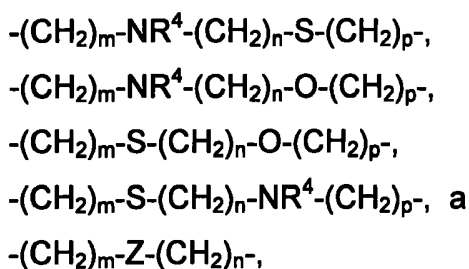


5 alebo 6 členného monocyklického aromatického alebo nearomatického kruhového systému, ktorý má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, v ktorom v kruhu viazané dusíkové atómy sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 ; a

9 až 14 členného polycyklického kruhového systému, v ktorom jeden alebo viac kruhov je(sú) aromatický(é) a v ktorom uvedený polycyklický kruhový systém má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, pričom dusíkové atómy viazané v kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 ;

Y sa vyberie zo skupiny, ktorá pozostáva zo zoskupení





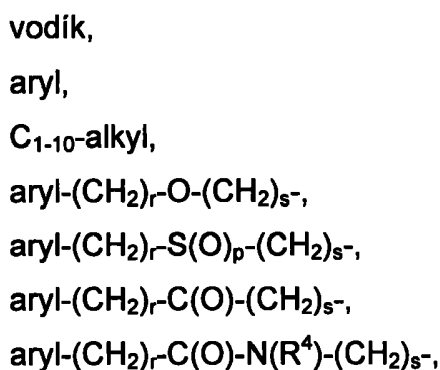
kde Z je 3 až 10 členný monocyklický alebo polycyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, pričom uvedený 3 až 10 členný monocyklický alebo polycyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém je alebo nesubstituovaný, alebo je substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R^1 , a pričom každý metylénový (CH_2) uhlíkový atóm v Y iný ako R^4 , môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R^3 ; a

R^1 a R^2 sa vždy nezávisle od seba vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík, halogén, C_{1-10} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{3-8} -cykloheteroalkyl, C_{3-8} -cykloalkyl C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloheteroalkyl- C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-8} -alkyl, amino, amino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-3} -acylamino, C_{1-3} -acylamino- C_{1-8} -alkyl, $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl) $_p$ amino, $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl) $_p$ amino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkoxy, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, trifluóretoxy, C_{1-8} -alkyl-S(O) $_p$, $(\text{C}_{1-8}$ -alkyl) $_p$ -aminokarbonyl, C_{1-8} -alkyloxykarbonylamino, $(\text{C}_{1-8}$ -alkyl) $_p$ -aminokarbonyloxy, $(\text{aryl}-\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})_p$ amino, $(\text{aryl})_p$ amino, aryl- C_{1-8} -alkylsulfonylamino a C_{1-8} -alkylsulfonylamino;

alebo dva R^1 substituenty, ak sú na rovnakom uhlíkovom atóme, vytvárajú spolu s uvedeným uhlíkovým atómom ku ktorému sú viazané karbonylovú skupinu;

R^3 je vždy nezávisle vybraný zo skupiny, zahŕňajúcej



aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,

halogén,

hydroxyl,

oxo,

trifluórmetyl,

C₁₋₈-alkylkarbonylamino,

aryl-C₁₋₅-alkoxy,

C₁₋₅-alkoxykarbonyl,

(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl,

C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,

C₃₋₈-cykloalkyl,

(C₁₋₆-alkyl)_p-amino,

amino-C₁₋₆-alkyl,

arylamino-karbonyl,

aryl-C₁₋₅-alkylaminokarbonyl,

aminokarbonyl,

aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,

hydroxykarbonyl,

hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,

HC≡C-(CH₂)_t-,

C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,

C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,

aryl-C≡C-(CH₂)_t-,

C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,

CH₂=CH-(CH₂)_t-,

C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,

C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,

aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,

C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,

C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,

C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,

C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-amino,
(aryl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_p-aminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,

(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl, a
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl;

alebo dva substituenty R³, ak sú na rovnakom uhlíkovom atóme, vytvárajú spolu s uvedeným uhlíkovým atómom ku ktorému sú viazané karbonylovú skupinu alebo cyklopropylovú skupinu,

pričom každá z alkylových skupín R³ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹,

a za predpokladu, že každá skupina R^3 je vybraná tak, že uhlíkový atóm (uhlíkové atómy), ku ktorému (ktorým) je R^3 viazaná vo výslednej zlúčenine je sám viazaný (viazané) najviac k jednému heteroatómu;

R^4 je vždy nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
aminokarbonyl,
 C_{3-8} -cykloalkyl,
amino- C_{1-6} -alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl,
(aryl- C_{1-5} -alkyl)_p-aminokarbonyl,
hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl,
 C_{1-8} -alkyl,
aryl- C_{1-6} -alkyl,
(C_{1-6} -alkyl)_p-amino C_{2-6} -alkyl,
(aryl- C_{1-6} -alkyl)_p-amino C_{2-6} -alkyl,
 C_{1-8} -alkylsulfonyl,
 C_{1-8} -alkoxykarbonyl,
aryloxykarbonyl,
aryl- C_{1-8} -alkoxykarbonyl,
 C_{1-8} -alkoxykarbonyl,
arylkarbonyl,
aryl- C_{1-6} -alkylkarbonyl,
(C_{1-8} -alkyl)_p-aminokarbonyl,
aminosulfonyl,
 C_{1-8} -alkylaminosulfonyl,
(aryl)_p-aminosulfonyl,
(aryl- C_{1-8} -alkyl)_p-aminosulfonyl,
arylsulfonyl,
aryl- C_{1-6} -alkylsulfonyl,
 C_{1-6} -alkyltiokarbonyl,
aryltiokarbonyl, a

aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,

pričom každá z alkylových skupín R⁴ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹;

R⁵ a R⁶ sú vzájomne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,

aryl,

C₁₋₁₀-alkyl,

aryl-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,

halogén,

hydroxyl,

C₁₋₈-alkylkarbonylamino,

aryl-C₁₋₅-alkoxy,

C₁₋₅-alkoxykarbonyl,

(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl,

C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,

C₃₋₈-cykloalkyl,

(C₁₋₆-alkyl)_p-amino,

amino-(C₁₋₆-alkyl)_p,

arylamino-karbonyl,

aryl-C₁₋₅-alkylaminokarbonyl,

aminokarbonyl,

aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,

hydroxykarbonyl,

hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,

HC≡C-(CH₂)_t-,

C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,

C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,

aryl-C $\equiv$ C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-C $\equiv$ C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-amino,
(aryl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_p-aminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,

C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,

(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl, a
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl;

alebo substituenty R⁵ a R⁶ spolu, ak sú na rovnakom uhlíkovom atóme, vytvárajú spolu s uvedeným uhlíkovým atómom ku ktorému sú viazané karbonylovú skupinu, pričom každá z alkylových skupín R⁵ a R⁶ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹,

a za predpokladu, že každá skupina R⁵ a R⁶ je vybraná tak, že vo výslednej zlúčenine uhlíkový atóm (uhlíkové atómy), ku ktorému (ktorým) sú R⁵ a R⁶ viazané, je sám viazaný (viazané) najviac k jednému heteroatómu;

R⁷ a R⁸ sú vzájomne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
C₁₋₁₀-alkyl,
aryl-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
halogén,
hydroxyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₅-alkoxy,
C₁₋₅-alkoxykarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
C₃₋₈-cykloalkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
amino-(C₁₋₆-alkyl)_p,
arylamino-karbonyl,
aryl-C₁₋₅-alkylaminokarbonyl,

aminokarbonyl,
aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
hydroxykarbonyl,
hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
HC≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
aryl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-amino,
(aryl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_p - aminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,

aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,

aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl a
C₇₋₂₀-polycyklyl-C₀₋₈-alkylsulfonylamino;

pričom každá z alkylových skupín R⁷ a R⁸ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹,

a za predpokladu, že každá skupina R⁷ a R⁸ je vybraná tak, že vo výslednej zlúčenine uhlíkový atóm (uhlíkové atómy), ku ktorému (ktorým) sú R⁷ a R⁸ viazané, je sám viazaný (viazané) najviac k jednému heteroatómu;

R⁹ je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
C₁₋₈-alkyl,
aryl,
aryl-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonyloxy-C₁₋₄-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkylkarbonyloxy-C₁₋₄-alkyl,
C₁₋₈-alkylaminokarbonylmetylén a
C₁₋₈-dialkylaminokarbonylmetylén;

R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ sú vzájomne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
C₁₋₈-alkyl,
aryl,
halogén,
hydroxyl,
aminokarbonyl,

C₃₋₈-alkyl,
amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl,
hydroxykarbonyl,
(aryl-C₁₋₅-alkyl)_paminokarbonyl,
hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_pamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_pamino-C₂₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkylsulfonyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonyl,
aryloxykarbonyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonyl,
C₁₋₈-alkylkarbonyl,
arylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl,
aminosulfonyl,
C₁₋₈-alkylaminosulfonyl,
(aryl)_p-aminosulfonyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminosulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
arylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,
aryltiokarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,
aryl-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,

aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
HC≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
aryl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₅-alkoxy,
C₁₋₅-alkoxykarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_pamino,
aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
(aryl)_pamino,
(aryl)_pamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_pamino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_pamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_paminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,

C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_paminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,

C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl, a
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl;

alebo R¹⁰ a R¹² spolu s uhlíkom, na ktorý sú viazané vytvárajú 5 až 7 členný monocyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, v ktorom v kruhu viazané dusíkové atómy sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R¹ a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R¹,

pričom každá z alkylových skupín R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹;

pričom

každé m je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 6;

každé n je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 6;

každé p je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 2;

každé r je vždy nezávisle celé číslo od 1 do 3;

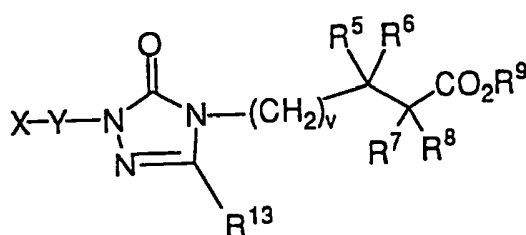
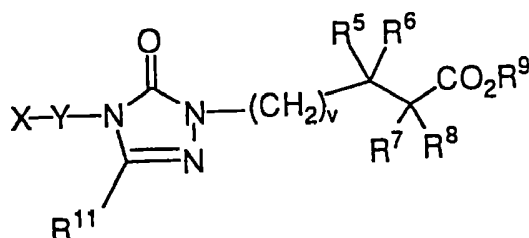
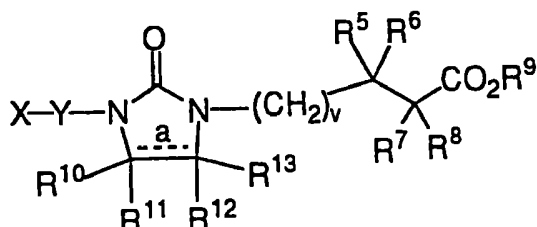
každé s je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 3;

každé t je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 3; a

každé v je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 2;

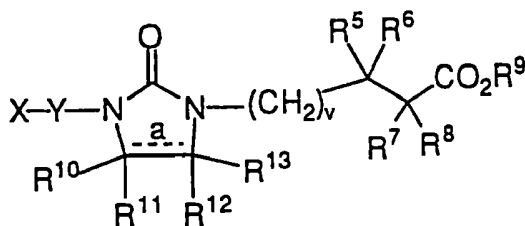
a farmaceuticky prípustné soli uvedených zlúčenín.

V jednom uskutočnení podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny opísané ďalej uvedenými štruktúrnymi vzorcami, vybranými zo skupiny



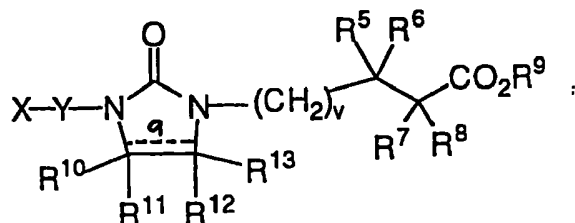
v ktorých prerušovaná čiara a znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu; za predpokladu že predstavuje dvojitú väzbu, atómy uhlíka s dvojitou väzbou sú substituované iba s R¹⁰ a R¹².

V jednej skupine tohto uskutočnenia podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny opísané nasledujúcim štruktúrnym vzorcom



v ktorom prerušovaná čiara a znamená jednoduchú alebo dvojité väzbu; za predpokladu že predstavuje dvojité väzbu, atómy uhlíka s dvojitou väzbou sú substituované iba s R^{10} a R^{12} .

V podskupine posledne uvedenej skupiny podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny opísané nasledujúcim štruktúrnym vzorcom

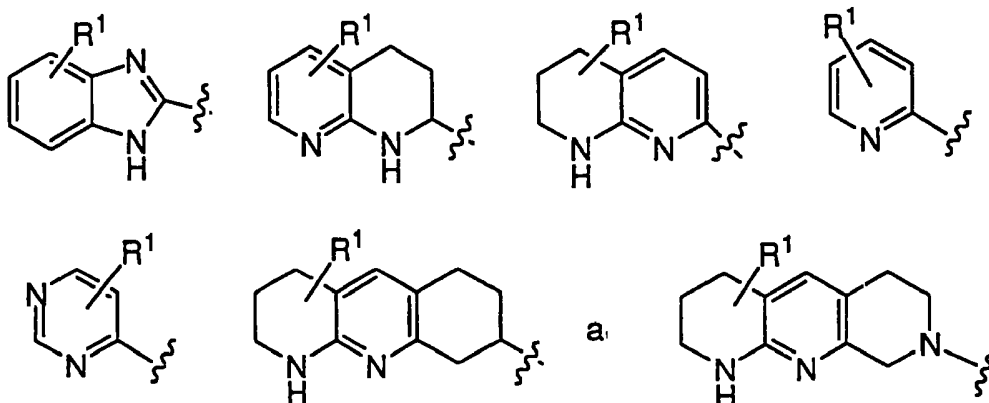


X v uvedených zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne znamená 6 členný monocyklický aromatický kruhový systém, ktorý má 1 alebo 2 dusíkové atómy pričom každý uhlíkový atóm kruhu je nesubstituovaný alebo substituovaný s jedným substituentom R^1 ,

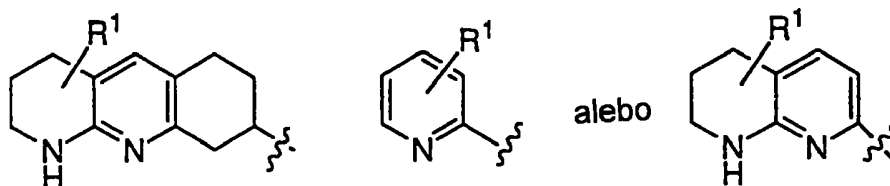
alebo X znamená

9 až 14 členný polycyklický kruhový systém, pričom jeden alebo viac kruhov sú aromatické kruhy, pričom polycyklický kruhový systém má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S; pričom dusíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo sú substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 .

Výhodnejšie sa X vyberie zo skupiny, ktorá pozostáva z



Najvýhodnejšie X je



Y sa v uvedených zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne vyberie zo skupiny, ktorá pozostáva z

- (CH₂)_m-,
- (CH₂)_m-O-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-NR⁴-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-S-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-SO-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-O-(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-,
- (CH₂)_m-O-(CH₂)_n-NR⁴-(CH₂)_p-,
- (CH₂)_m-NR⁴-(CH₂)_n-NR⁴-(CH₂)_p-, a
- (CH₂)_m-NR⁴-(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-,

pričom každý metylénový (CH₂) uhlíkový atóm v Y, iný ako v R⁴, môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R³.

Výhodnejšie sa Y vyberie zo skupiny, ktorá pozostáva z

- (CH₂)_m-,
- (CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, a
- (CH₂)_m-NR⁴-(CH₂)_n-,

pričom každý metylénový (CH₂) uhlíkový atóm v Y, iný ako v R⁴, môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R³.

Najvýhodnejšie Y je (CH₂)_m alebo -(CH₂)_m-NR⁴-(CH₂)_n-, pričom každý metylénový (CH₂) uhlíkový atóm v Y, iný ako v R⁴, môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R³.

R¹ a R² sú v zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne vybrané zo skupiny, zahŕňajúcej vodík, halogén, C₁₋₁₀-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, C₃₋₈-cykloheteroalkyl, hydroxy, nitro, kyano, trifluórmetyl a trifluórmetoxy.

Výhodnejšie sa R^1 a R^2 vyberú zo skupiny, zahŕňajúcej vodík, halogén, C_{1-10} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, trifluórmetyl a trifluórmetoxy.

R^3 v zlúčeninách podľa tohto vynálezu sa výhodne vyberie zo skupiny, zahŕňajúcej

vodík,
fluór,
trifluórmetyl,
aryl,
 C_{1-8} -alkyl,
aryl- C_{1-6} -alkyl,
hydroxyl,
oxo,
arylamínokarbonyl,
aryl- C_{1-5} -alkylaminokarbonyl,
aminokarbonyl a
aminokarbonyl- C_{1-6} -alkyl.

Výhodnejšie sa R^3 vyberie zo skupiny, zahŕňajúcej

fluór,
aryl,
 C_{1-8} -alkyl,
aryl- C_{1-6} -alkyl,
hydroxyl,
oxo,
arylamínokarbonyl.

R^4 sa v zlúčeninách podľa tohto vynálezu vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
 C_{3-8} -cykloalkyl,
 C_{1-8} -alkyl,
 C_{1-8} -alkylkarbonyl,
arylkarbonyl,
 C_{1-6} -alkylsulfonyl,

arylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₈-alkylaminokarbonyl,
aryl-C₁₋₅-alkylaminokarbonyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonyl a
C₁₋₈-alkoxykarbonyl.

Výhodnejšie sa R⁴ vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa

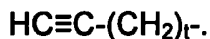
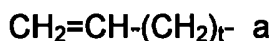
vodík,
C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonyl,
arylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
arylsulfonyl a
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl.

R⁵ a R⁶ v jednom uskutočnení podľa tohto vynálezu sú vzájomne nezávisle
vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
C₁₋₈-alkyl,
aryl-C≡C-(CH₂)_t,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
CH₂=CH-(CH₂)_t a
HC≡C-(CH₂)_t.

V jednej skupine tohto uskutočnenia podľa tohto vynálezu je R⁶ vodík a R⁵ sa
vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
C₁₋₈-alkyl,
aryl-C≡C-(CH₂)_t,
aryl-C₁₋₆-alkyl,



V jednej podskupine z tejto skupiny zlúčenín podľa tohto vynálezu R^6 , R^7 a R^8 každé znamená vodík a R^5 sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa

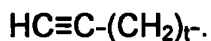
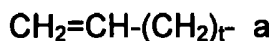
vodík,

aryl,

C_{1-8} -alkyl,

aryl- $\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_t$,

aryl- C_{1-6} -alkyl,



V inom uskutočnení podľa tohto vynálezu sú R^7 a R^8 nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,

aryl,

C_{1-8} -alkylkarbonylamino,

arylkarbonylamino,

C_{1-8} -alkylsulfonylamino,

arylsulfonylamino,

C_{1-8} -alkylsulfonylamino- C_{1-6} -alkyl,

arylsulfonylamino- C_{1-6} -alkyl,

aryl- C_{1-6} -alkylsulfonylamino,

aryl- C_{1-6} -alkylsulfonylamino- C_{1-6} -alkyl,

C_{1-8} -alkoxykarbonylamino,

C_{1-8} -alkoxykarbonylamino- C_{1-8} -alkyl,

aryloxykarbonylamino- C_{1-8} -alkyl,

aryl- C_{1-8} -alkoxykarbonylamino,

aryl- C_{1-8} -alkoxykarbonylamino- C_{1-8} -alkyl,

C_{1-8} -alkylkarbonylamino- C_{1-6} -alkyl,

arylkarbonylamino- C_{1-6} -alkyl,

aryl- C_{1-6} -alkylkarbonylamino,

aryl- C_{1-6} -alkylkarbonylamino- C_{1-6} -alkyl,

aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino a
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl.

V jednej skupine tohto uskutočnenia podľa tohto vynálezu je R⁸ vodík a R⁷ sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
arylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
arylamino-karbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,

(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino, a
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino.

V jednej podskupine tejto skupiny zlúčenín podľa tohto vynálezu sú R⁵, R⁶ a R⁸ každé vodík a R⁷ sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
arylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
arylaminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino, a
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino.

R⁹ je v zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, metyl a etyl.

Výhodnejšie R⁹ je vodík.

R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ v zlúčeninách podľa tohto vynálezu sa vzájomne nezávisle od seba výhodne vyberú zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, aryl, C₁₋₆-alkyl a aryl-C₁₋₆-alkyl.

m je v zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne celé číslo od 0 do 4, výhodnejšie od 0 do 3.

n je v zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne celé číslo od 0 do 4, výhodnejšie od 0 do 3.

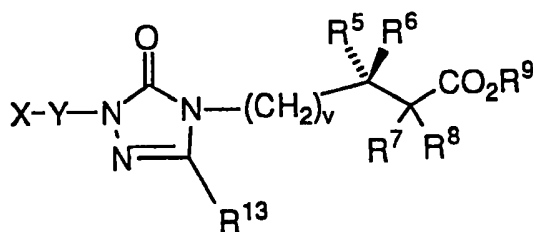
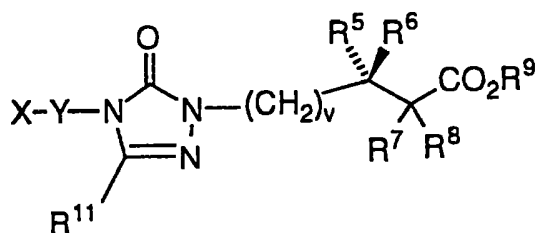
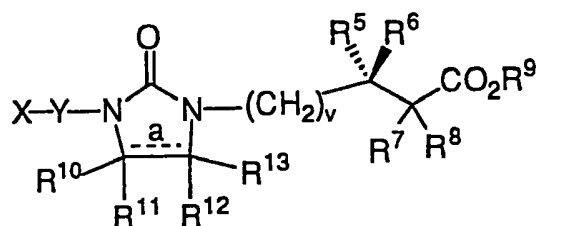
r je v zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne celé číslo od 1 do 2.

s je v zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne celé číslo od 0 do 2.

t je v zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne celé číslo od 0 do 2, výhodnejšie od 0 do 1.

v je v zlúčeninách podľa tohto vynálezu výhodne 0.

V niektorých uskutočneniach podľa tohto vynálezu zodpovedajú zlúčeniny štruktúrnym vzorcom s ďalej uvedenou stereochemiou na uhlíkovom atóme, kde sú viazané R⁵ a R⁶:



pričom substituenty X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ a indexy a, m, n, p, r, s, t, v sú rovnako určené, ako sa uvádza hore.

Objasňujúce ale nie limitujúce príklady zlúčenín, ktoré sú užitočné ako antagonisty integrínového receptora podľa tohto vynálezu, sú :

3(S)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyri-dín-2-yl)propyl]imidazolidín-1-yl}propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydrobenzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(etiny)l)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(etiny)l)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(etiny)l)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, trifluóracetátová soľ,

3(*S*)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, bis(trifluóracetátová) soľ,

3(*R*)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2-fluór-bifeny-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2-fluór-bifeny-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2-fluór-bifeny-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(4-etoxy-3-fluórfeny-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(4-etoxy-3-fluórfeny-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(4-etoxy-3-fluórfeny-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(5-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, trifluóracetátová soľ,
3(*S*)-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
2-(*S*)-benzénsulfonylamino-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(*S*)-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,
3(*R*)-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,
3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,
3(*S*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{3-[3-[6-(4-metoxi-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{3-[3-[6-(4-metoxi-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{3-[3-[6-(4-metoxi-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(*S*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,
3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,
3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina

3(*S*)-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(S)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(R)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(S)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(R)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina

a farmaceuticky prípustné soli uvedených zlúčenín.

Ďalšie objasňujúce príklady tohto vynálezu sú zlúčeniny vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa:

3(S)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(R)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(S)-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(R)-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(S)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(R)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(S)-(etinyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(R)-(etinyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, bis(trifluóracetátová) soľ,

3(*R*)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-methylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2-fluór-bifenyl-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2-fluór-bifenyl-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(4-etoxy-3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(4-etoxy-3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(*S*)-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,
3(*R*)-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,
3(*S*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-(3-{3-[6-(4-metoxi-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl}-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-propiónová kyselina,
3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-(3-{3-[6-(4-metoxi-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl}-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-propiónová kyselina,

3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(*S*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,

3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

Ešte ďalšími objasňujúcimi príkladmi zlúčenín sú:

3(*S*)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(S)-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, bis(trifluóracetátová) soľ,
3(S)-(6-methylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(5-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(furo[2,3-b]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(furo[3,2-b]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
a farmaceuticky prípustné soli uvedených zlúčenín.

Soli zlúčenín podľa tohto vynálezu, vhodné na použitie na lekárske účely sa označujú ako netoxické "farmaceuticky prípustné soli". Na prípravu zlúčenín podľa tohto vynálezu alebo na prípravu ich farmaceuticky prípustných solí môžu byť užitočné aj ďalšie soli. Soli, ktoré sú v rozsahu výrazu "farmaceuticky prípustné soli" sú netoxické soli zlúčenín podľa tohto vynálezu, ktoré sa vo všeobecnosti pripravujú reakciou voľnej zásady a vhodnou organickou alebo anorganickou kyselinou. Predstavitelia uvedených solí zahŕňajú nasledujúce soli: octany, benzénsulfonáty, benzoáty, hydrogenuhličitan, hydrogensíran, hydrogenvínan, boráty, bromidy, kamsyláty, uhličitan, chloridy, klavuláty, citráty, dihydrochloridy, edetáty, edisyláty, estoláty, esyláty, fumaráty, gluceptáty, glukonáty, glutamáty, glykolyarsaniláty, hexylrezorcináty, hydrabamín, hydrobromidy, hydrochloridy, hydroxynaftoáty, jodidy, izotionáty, mliečnany, laktobionáty, lauráty, maláty, maleáty, mandeláty, mesyláty, metylbromidy, metylnitráty, metylsulfáty, mukáty, nepsyláty, nitráty, amónna soľ N-metylglukamínu, oleáty, oxaláty, pamoáty (emboáty), palmitáty, pantotenáty,

fofáty/difosfáty, polygalkturonáty, salicyláty, stearany, sulfáty, subacetáty, jantarany, tanáty, vínany, teokláty, tosyláty, trietjodidy a valeráty. Ďalej, keď je zlúčenina podľa tohto vynálezu nositeľkou kyslého zoskupenia, potom vhodné farmaceuticky prípustné soli takých zlúčenín môžu zahŕňať soli alkalických kovov, napríklad sodné alebo draselné soli; soli žieravých zemín, napríklad soli vápnika alebo horčíka; a soli tvorené vhodnými organickými ligandmi, napríklad kvaternárne amóniové soli.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu chirálne centrá a vyskytujú sa ako racemáty, racemické zmesi, zmesi diastereomérov, a ako jednotlivé diastereoméry alebo enantioméry; všetky izomérmne formy sú zahrnuté v rozsahu tohto vynálezu. Preto, ak je zlúčenina chirálna, jednotlivé enantioméry alebo diastereoméry, v podstate bez prítomnosti ďalších enantiomérov alebo diastereomérov sú zahrnuté v rozsahu tohto vynálezu; ďalej sú zahrnuté všetky zmesi dvoch enantiomérov. V rozsahu tohto vynálezu sú tiež zahrnuté polymorfy a hydráty uvedených zlúčenín.

V rozsahu tohto vynálezu sú ďalej zahrnuté prekursory zlúčenín podľa tohto vynálezu. Uvedené prekursory vo všeobecnosti sú funkčné deriváty zlúčenín podľa tohto vynálezu, ktoré sú ľahko premeniteľné *in vivo* na vyžadovanú zlúčeninu. V spôsoboch liečby podľa tohto vynálezu potom výraz "podávanie" zahŕňa liečbu rôznych už opísaných stavov špecificky zverejnenou zlúčeninou, alebo zlúčeninou, ktorá nemusí byť špecificky zverejnená, ale ktorá sa premení na špecifickú zlúčeninu *in vivo* po podaní pacientovi. Bežné postupy na výber a prípravu vhodných prekursorových derivátov sa opisujú napríklad v knihe "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier 1985, uvedená práca sa týmto odkazom zahŕňa ako celok. Metabolity týchto zlúčenín zahŕňajú aktívne druhy, produkované po zavedení zlúčenín podľa tohto vynálezu do určitého biologického prostredia.

Výraz "terapeuticky účinné množstvo" znamená množstvo liečiva alebo farmaceutickej látky, ktoré môže vyvolať biologickú alebo liečebnú odozvu tkaniva, systému, zvieratá alebo človeka, ktorá je výskumným pracovníkom alebo klinickým lekárom očakávaná.

Výraz "antagonista integrínového receptora" alebo tiež "integrínový receptorový antagonista" sa tu používa tak, že sa vzťahuje na zlúčeninu, ktorá sa viaže a antagonizuje $\alpha\text{v}\beta 3$ receptor, alebo $\alpha\text{v}\beta 5$ receptor, alebo $\alpha\text{v}\beta 6$ receptor,

alebo sa vzťahuje na zlúčeninu ktorá sa viaže a antagonizuje kombinácie uvedených receptorov (napríklad dvojité $\alpha\beta 3/\alpha\beta 5$ receptorový antagonista).

Výraz "vstrebávanie kostnej hmoty" alebo "resorpcia kosti" sa tu používa na označenie procesu, ktorým osteoklasty degradujú kosť.

Výraz "alkyl" znamená nerozvetvené alebo rozvetvené reťazce alkánov s jedným až desiatimi atómami uhlíka, alebo s akýmkoľvek počtom uhlíkových atómov v uvedenom rozmedzí (napríklad metyl, etyl, 1-propyl, *n*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, atď.).

Výraz "alkenyl" znamená nerozvetvené alebo rozvetvené reťazce alkénov s dvomi až desiatimi atómami uhlíka, alebo s akýmkoľvek počtom uhlíkových atómov v uvedenom rozmedzí.

Výraz "alkinyl" znamená nerozvetvené alebo rozvetvené reťazce alkínov s dvomi až desiatimi atómami uhlíka, alebo s akýmkoľvek počtom uhlíkových atómov v uvedenom rozmedzí.

Výraz "cykloalkyl" znamená cyklické alkány spolu s tromi až ôsmymi uhlíkovými atómami, alebo s akýmkoľvek počtom uhlíkových atómov v uvedenom rozmedzí (napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl alebo cyklooktyl).

Výraz "cykloheteroalkyl" sa tu používa vo význame 3 až 8 členného, celkom nasýteného heterocyklického kruhu, obsahujúceho jeden alebo dva heteroatómy, vybrané zo skupiny N, O a S. Príklady cykloheteroalkylových skupín zahŕňajú (ale nie sú ďalej uvedenými obmedzené) piperidiny, pyrrolidiny, azetidiny, morfoliny, piperaziny.

Výraz "alkoxy" sa tu používa tak, že znamená nerozvetvené alebo rozvetvené reťazce alkoxidov s príslušným počtom uhlíkových atómov (napríklad C₁₋₅-alkoxy), alebo s akýmkoľvek počtom uhlíkových atómov v uvedenom rozmedzí.

Výraz "aryl" sa tu používa tak, že znamená monocyklický alebo polycyklický systém, pozostávajúci najmenej z jedného aromatického kruhu, pričom monocyklický alebo polycyklický systém obsahuje 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny N, O a S; monocyklický alebo polycyklický systém je pritom nesubstituovaný, alebo je substituovaný jednou alebo viac skupinami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny: vodík, halogén, C₁₋₁₀-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, aryl, aryl-C₁₋₈-alkyl, amino, amino-C₁₋₈-alkyl, C₁₋₃-acylamino, C₁₋₃-acylamino-C₁₋₈alkyl, C₁₋₆-

alkylamino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-6} -dialkylamino, C_{1-6} -dialkylamino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-5} -alkoxykarbonyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkoxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, kyano, trifluórmetyl, oxo alebo C_{1-5} -alkylkarbonyloxy. Príklady arylovej skupiny, zahŕňajú (ale neobmedzujú sa na) fenyl, naftyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, indolyl, tienyl, furyl, pyryl, pyrazolyl, dihydrobenzofuryl, benzo(1,3)dioxolan, oxazolyl, izoxazolyl a tiazolyl, ktoré sú alebo nesubstituované, alebo sú substituované jednou alebo viac skupinami, nezávisle od seba vybranými z: vodík, halogén, C_{1-10} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, aryl, aryl- C_{1-8} -alkyl, amino, amino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-3} -acylamino, C_{1-3} -acylamino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-6} -alkylamino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-6} -dialkylamino, C_{1-6} -dialkylamino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-5} -alkoxykarbonyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkoxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, kyano, trifluórmetyl, oxo alebo C_{1-5} -alkylkarbonyloxy. Výhodná arylová skupina je nesubstituovaná, alebo mono-, di-, tri- alebo tetra-substituovaná jedným až štyrmi hore uvedenými substituentami; výhodnejšia arylová skupina je nesubstituovaná, alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná jedným až tromi hore uvedenými substituentami; najvýhodnejšia arylová skupina je nesubstituovaná, alebo mono- alebo di- substituovaná jedným až dvoma hore uvedenými substituentami.

Kdekoľvek je použitý výraz "alkyl" alebo "aryl", alebo ich kmeň v názve substituenta (napríklad aryl- C_{0-8} -alkyl), treba taký výraz chápať tak, že zahŕňa uvedené obmedzenia ako pre "alkyl", tak aj pre "aryl". Vyznačené počty uhlíkových atómov (napríklad C_{1-10}) sa nezávisle vzťahujú na počet uhlíkových atómov v alkylovom alebo cyklickom alkylovom zoskupení, alebo v alkylovej časti väčšieho substituenta, v ktorom sa nachádza alkyl ako kmeňová predpona.

Výrazy "arylalkyl" a "alkylaryl" zahŕňajú alkylovú časť, v ktorej je alkyl určený rovnako ako hore, a arylovú časť, v ktorej je aryl určený tiež rovnako ako hore. Príklady arylalkylu zahŕňajú (ale neobmedzujú sa na) benzyl, fluórbenzyl, chlórbenzyl, fenyletyl, fenylpropyl, fluórfenyletyl, chlórphenyletyl, tienylmetyl, tienyletyl a tienylpropyl. Príklady alkylarylú zahŕňajú (ale neobmedzujú sa na) toluén, etylbenzén, propylbenzén, metylpyridín, etylpyridín, propylpyridín a butylpyridín.

V zlúčeninách podľa tohto vynálezu môžu dva substituenty R^1 , ak sú viazané na tom istom atóme uhlíka, spolu s uhlíkom na ktorý sú viazané, tvoriť karbonylovú skupinu.

V zlúčeninách podľa tohto vynálezu môžu dva substituenty R^3 , ak sú viazané na tom istom atóme uhlíka, spolu s uhlíkom na ktorý sú viazané, tvoriť karbonylovú skupinu. V takých prípadoch neplatí ale obmedzenie, že vo výslednej zlúčenine atóm alebo atómy uhlíka ku ktorým je viazaný R^3 , nie je (nie sú) sám (sami) pripojený(é) k viac ako jednému heteroatómu; v zlúčeninách podľa tohto vynálezu môžu dva substituenty R^3 , ak sú viazané na tom istom atóme uhlíka, spolu s uhlíkom na ktorý sú viazané tvoriť tiež cyklopropylovú skupinu.

V zlúčeninách podľa tohto vynálezu môžu substituenty R^5 a R^6 spolu s uhlíkom na ktorý sú viazané tvoriť karbonylovú skupinu. V takých prípadoch neplatí ale obmedzenie, že vo výslednej zlúčenine atóm uhlíka ku ktorému sú viazané R^5 a R^6 nie je sám viazaný k viac ako jednému heteroatómu.

Ak substituenty R^7 a R^8 zahŕňajú definíciu C_0 (napríklad C_{0-8} -alkyl), potom skupina určená s C_0 nie je v substituent s C_0 prítomná. Podobne, ak niektorá z premenných m , n , t alebo v je nula, potom skupina určená touto premennou nie je prítomná; ak je napríklad t rovné 0, potom skupina " $-(CH_2)_t-C\equiv CH$ " je " $-C\equiv CH$ ". Ďalej, ak substituent " $(C_{1-6}$ -alkyl) $_p$ -amino" má p rovné 0, jednej alebo dvom, znamená to, že sa jedná o amino, C_{1-6} -amino alebo C_{1-6} -dialkylamino skupinu. Ak sa jedná o vyjadrenie substituenta C_{1-6} -dialkylamino, uvedené C_{1-6} -alkylové skupiny môžu byť rovnaké (napríklad dimetylamino) alebo rôzne (napríklad $N(CH_3)-(CH_2CH_3)$). Podobne substituent " $(aryl)_p$ -amino" alebo " $[(aryl-C_{1-6}-alkyl)_p$ -amino]", ak je p rovné 0, jednej alebo dvom, znamená potom skupinu amino-, arylamino-, alebo diarylamino-, [alebo amino-, aryl- C_{1-6} -alkylamino-, alebo di-(aryl- C_{1-6} -alkyl)amino-skupinu, kde aryl [alebo aryl- C_{1-6} -alkyl-] skupiny v diarylamino [alebo di-(aryl- C_{1-6} -alkyl)amino-] substituentovi môžu byť rovnaké alebo rozdielne.

V zlúčeninách podľa tohto vynálezu môžu R^{10} a R^{12} spolu s atómami uhlíka, ku ktorým sú viazané tvoriť 5 až 7 členný monocyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, pričom uvedený 5 až 7 členný monocyklický

aromatický alebo nearomatický kruhový systém je nesubstituovaný, alebo je substituovaný jedným alebo viac substituentami R¹.

Výraz "halogén" zahŕňa jód, bróm, chlór a fluór.

Výraz "oxy" znamená atóm kyslíka (O). Výraz "tio" znamená atóm síry (S). Výraz "oxo" znamená "=O". Výraz "karbonyl" znamená "C=O".

Výraz "substituovaný" treba chápať tak, že zahŕňa substitúcie uvedenými substituentami do rôzneho stupňa. Tam kde sa uvádzajú alebo nárokuje viacere substituujúce zoskupenia, substituovaná zlúčenina môže byť nezávisle substituovaná jedným alebo viacerými uvedenými alebo nárokovými substituentami, raz alebo viackrát. Výraz "nezávisle" substituovaný sa chápe tak, že zlúčenina je substituovaná jedným alebo viacerými, rovnakými alebo rôznymi substituentami.

V tomto opise sa používa štandardné názvoslovie a v rámci neho sa koncová časť vedľajšieho reťazca uvádza ako prvá, nasledovaná príslušnými funkčnými skupinami smerom k spojeniu. Napríklad substituent C₁₋₅-alkylaminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl je ekvivalentný s

Pri výbere zlúčenín podľa tohto vynálezu môže skúsený odborník rozoznať, že rôzne substituenty, to znamená X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ a indexy m, n, p, r, s, t a v sa majú vyberať v súlade so všeobecne známymi štruktúrnymi a chemickými zásadami.

Predstavitelia zlúčenín podľa tohto vynálezu typicky vykazujú submikromolové afinity pre integrínové receptory, najmä pre $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ a/alebo $\alpha v \beta 6$ receptory. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú preto vhodné na liečbu cicavcov, trpiacich takým stavom kostí, ktorý je spôsobený alebo sprostredkovaný zvýšeným vstrebávaním kostnej hmoty a ktorí takú terapiu potrebujú. Na inhibíciu aktivity osteoklastov cicavca sa cicavcom sa podávajú farmakologicky účinné množstvá zlúčenín, vrátane farmaceuticky prípustných solí uvedených zlúčenín.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa podávajú v dávkach účinných na antagonizovanie $\alpha\nu\beta 3$ receptora tam, kde je taká liečba potrebná, ako je napríklad pri prevencii alebo liečbe osteoporózy.

Ďalším uskutočnením podľa tohto vynálezu je spôsob, v ktorom uvedený antagonizujúci účinok na integrínový receptor je $\alpha\nu\beta 3$ antagonizujúci účinok. Príkladom uskutočnenia tohto vynálezu je spôsob, v ktorom sa uvedený $\alpha\nu\beta 3$ antagonizujúci účinok vyberie z inhibície vstrebávania kostnej hmoty, inhibície restenózy, angiogenézy, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, zápalu, vírusových ochorení, rastu nádoru alebo metastáz; výhodným $\alpha\nu\beta 3$ antagonizujúcim účinkom je inhibícia vstrebávania kostnej hmoty.

Príkladom uskutočnenia podľa tohto vynálezu je spôsob, v ktorom antagonizujúci účinok na integrínový receptor je $\alpha\nu\beta 5$ antagonizujúci účinok. Bližšie, uvedený $\alpha\nu\beta 5$ antagonizujúci účinok sa vyberie z inhibície restenózy, angiogenézy, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, zápalu, rastu nádoru alebo metastáz.

Príkladom uskutočnenia tohto vynálezu je spôsob, v ktorom antagonizujúci účinok na integrínový receptor je dvojitý $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ antagonizujúci účinok. Podrobnejšie, dvojitý $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ antagonizujúci účinok sa vyberie z inhibície vstrebávania kostnej hmoty, inhibície restenózy, angiogenézy, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, zápalu, vírusových ochorení, rastu nádoru alebo metastáz.

Príkladom uskutočnenia podľa tohto vynálezu je spôsob, v ktorom antagonizujúci účinok na integrínový receptor je $\alpha\nu\beta 6$ antagonizujúci účinok. Podrobnejšie, $\alpha\nu\beta 6$ antagonizujúci účinok sa vyberie z inhibície angiogenézy, zápalovej odozvy, alebo hojenia rán.

Príkladom uskutočnenia tohto vynálezu je spôsob, v ktorom sa $\alpha\nu\beta 3$ antagonizujúci účinok vyberie z inhibície vstrebávania kostnej hmoty, inhibície restenózy, inhibície angiogenézy, inhibície diabetickej retinopatie, inhibície makulárnej degenerácie, inhibície aterosklerózy, zápalu, vírusových ochorení, rastu nádoru alebo metastáz; $\alpha\nu\beta 3$ výhodný antagonizujúci účinok je inhibícia vstrebávania kostnej hmoty.

Bližším príkladom uskutočnenia podľa tohto vynálezu je farmaceutický prostriedok, pozostávajúci z hore opísaných zlúčenín a farmaceuticky prípustného nosiča. Iný príklad tohto vynálezu je farmaceutický prostriedok, pripravený kombináciou ktorejkoľvek z hore uvedených zlúčenín a farmaceuticky prípustného nosiča. Iným príkladom tohto vynálezu je spôsob prípravy farmaceutického prostriedku, zahŕňajúci kombinovanie ktorejkoľvek z hore uvedených zlúčenín a farmaceuticky prípustného nosiča.

Ďalším príkladom podľa tohto vynálezu je spôsob liečby a/alebo prevencie stavu sprostredkovaného antagonizmom integrínového receptora u cicavca, ktorý takú liečbu potrebuje; uvedený spôsob liečby a/alebo prevencie zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva niektorej z uvedených zlúčenín. Je výhodné, ak sa uvedená liečba a/alebo prevencia stavu vyberie z nasledujúcich stavov: vstrebávanie kostnej hmoty, osteoporóza, restenóza, diabetická retinopatia, makulárna degenerácia, angiogenéza, ateroskleróza, zápal, vírusové ochorenie, rast nádoru a metastázy. Výhodnejšie je, ak sa uvedená liečba použije v stavoch osteoporózy alebo rakoviny. Najvýhodnejšie je, ak liečeným stavom bude osteoporóza.

Ďalším, podrobnejším príkladom podľa tohto vynálezu je spôsob vyvolania integrínového antagonizujúceho účinku u cicavca, ktorý to potrebuje; uvedený spôsob zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva ktorejkoľvek z uvedených zlúčenín alebo niektorého z farmaceutických prostriedkov, opísaných hore. Výhodné je, ak integrínový antagonizujúci účinok je $\alpha v \beta 3$ antagonizujúci účinok; uvedený $\alpha v \beta 3$ antagonizujúci účinok sa bližšie vyberie z inhibície vstrebávania kostnej hmoty, inhibície restenózy, inhibície aterosklerózy, inhibície angiogenézy, inhibície diabetickej retinopatie, inhibície makulárnej degenrácie, inhibície zápalov, inhibície vírusových ochorení alebo inhibície rastu nádoru alebo metastáz. Najvýhodnejšie je, ak $\alpha v \beta 3$ antagonizujúci účinok je inhibícia vstrebávania kostnej hmoty. Integrínový antagonizujúci účinok je alternatívne $\alpha v \beta 5$ antagonizujúci účinok, $\alpha v \beta 6$ antagonizujúci účinok, alebo zmesný $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ a $\alpha v \beta 6$ antagonizujúci účinok. Príklady $\alpha v \beta 5$ antagonizujúcich účinkov sú inhibície restenózy, aterosklerózy, angiogenézy, diabetickej retinopatie, makulárnej

degenerácie, zápalu, vírusových ochorení, alebo rastu nádoru. Príklad dvojitých $\alpha\upsilon\beta 6$ antagonizujúcich účinkov sú inhibície angiogenézy, zápalovej odozvy a hojenia rán.

Ďalšími príkladmi podľa tohto vynálezu sú spôsoby inhibície vstrebávania kostnej hmoty a liečby a/alebo prevencie osteoporózy cicavca, ktorý takú liečbu a/alebo prevenciu potrebuje; uvedený spôsob inhibície zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva ktorejkoľvek z uvedených zlúčenín alebo niektorého z hore uvedených farmaceutických prostriedkov.

Ďalšími príkladmi podľa tohto vynálezu sú spôsoby liečby malignej hyperkalcinémie, osteopénie spôsobenej kostnými metastázami, ochorení ozubnice, hyperparatyreoidizmu, periartikulárnej erózie pri reumatoidnej artritíde, Pagetovej choroby, imobilizačne indukovanej osteopénie a glukokortikoidná liečba u cicavcov, ktorí takú liečbu potrebujú; uvedené spôsoby zahŕňajú podávanie terapeuticky účinného množstva ktorejkoľvek z uvedených zlúčenín alebo niektorého z uvedených farmaceutických prostriedkov.

Podrobnejším príkladom uskutočnenia podľa tohto vynálezu je použitie ktorejkoľvek z uvedených zlúčenín na prípravu liečiva na liečbu a/alebo prevenciu osteoporózy cicavca, ktorý takú liečbu potrebuje. Ďalším príkladom podľa tohto vynálezu je použitie ktorejkoľvek z uvedených zlúčenín na prípravu liečiva na liečbu a/alebo prevenciu vstrebávania kostnej hmoty, rastu nádoru, rakoviny, restenózy, aterosklerózy, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, zápalu, vírusového ochorenia a/alebo angiogenézy.

Príkladmi podľa tohto vynálezu sú tiež prostriedky, ktoré ďalej obsahujú účinnú zložku, vybranú zo skupiny, pozostávajúcej z:

- a) organických bisfosfonátov alebo ich farmaceuticky prípustných solí alebo esterov,
- b) modulátorov estrogénových receptorov,
- c) cytotoxických/antiproliferačných látok,
- d) inhibítorov matrixovej metaloproteinázy,
- e) inhibítora epidermálnej, z fibroblastov alebo z doštičiek odvodených rastových faktorov,
- f) inhibítora VEGF,

- g) inhibítora Flk-1/KDR, Flt-1, Tck/Tie-2, alebo Tie-1,
- h) inhibítora katepsínu K a
- i) prenylačného inhibítora, napríklad inhibítora farnesylovej transferázy, alebo dvojitého inhibítora farnesyl/geranylgeranylovej transferázy;

a z ich zmesí.

(Pozri: B. Millauer *et al.*, Dominant-Negative Inhibition of Flk-1 Suppresses the Growth of Many Tumor Types *in vivo*, Cancer Research 56, 1615 až 1620 (1996), uvedená práca sa týmto odkazom tu zahŕňa ako celok).

Uvedená účinná zložka sa výhodne vyberie zo skupiny, pozostávajúcej z:

- a) organických bisfosfonátov alebo ich farmaceuticky prípustných solí alebo esterov,
- b) modulátorov estrogénových receptorov,
- c) inhibítora katepsínu K

a z ich zmesí.

Neobmedzujúce príklady uvedených bisfosfonátov zahŕňajú, alendronáty, etidronáty, pamidronáty, risedronáty, ibandronáty, ich farmaceuticky prípustné soli a estery. Veľmi výhodné bisfosfonáty sú alendronáty, najmä trihydrát alendronátu (mono)sodného.

Neobmedzujúce príklady modulátorov estrogenových receptorov zahŕňajú estrogén, progesterín, estradiól, droloxifén, raloxifén a tamoxifén.

Neobmedzujúce príklady cytotoxických/antiproliferačných látok sú taxol, vincristín, vinblastín a doxorubicín.

Katepsín K, pred tým známy ako katepsín O2 je cysteínová proteáza a je opísaný v PCT prihláške WO 96/13 523, z 9. mája 1996; ďalej v patente USA 5 501 969, z 3. marca 1996 a v patente USA 5 736 357 z 7. apríla 1998; všetky uvedené publikované spisy sa tu zahŕňajú v celosti týmto odkazom. Cysteínové proteázy, špecificky katepsíny, sú v spojení s mnohými chorobnými stavmi ako sú nádorové metastázy, zápal, artritída a prestavba kostí. V kyslej oblasti pH katepsíny môžu degradovať kolagén I. typu. Inhibítory katepsínovej proteázy môžu inhibovať osteoklastové vstrebávanie kostnej hmoty inhibíciou degradácie kolagénových vlákien a sú preto užitočné v liečbe chorobného vstrebávania kostnej hmoty ako je osteoporóza.

Tento vynález sa týka tiež kombinácie zlúčenín podľa tohto vynálezu s jednou alebo viacerými látkami, užitočnými v prevencii alebo liečbe osteoporózy. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno účinne podávať napríklad v kombinácii s účinným množstvami ďalších látok, napríklad s organickými bisfosfonátmi, s modulátormi estrogénových receptorov alebo s inhibítormi katepsínu K.

Ďalšími príkladmi podľa tohto vynálezu sú spôsoby liečby rastu nádoru u cicavcov, ktorí takú liečbu potrebujú; uvedená liečba zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva niektorej z hore uvedených zlúčenín a jednej alebo viac látok, známych ako cytotoxické/antiproliferačné látky. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno tiež podávať v kombinácii s radiačnou terapiou v liečbe rastu nádorov a metastáz.

Integrínové $\alpha\nu\beta 3$ antagonistické zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno účinne podávať tiež v kombinácii s výlučkami rastových hormónov v terapii alebo profylaktike porúch metabolizmu vápnika alebo fosforečnanov a s tým spojených ochorení. Tieto choroby zahŕňajú stavy, ktoré možno zlepšiť znížením vstrebávania kostnej hmoty. Zníženie vstrebávania kostnej hmoty by malo zlepšiť rovnováhu medzi vstrebávaním a tvorbou kostnej hmoty, znížiť úbytok kostnej hmoty, alebo by v konečnom dôsledku malo znamenať prírastok kostnej hmoty. Zníženie vstrebávania kostnej hmoty môže zmierniť bolesti spojené s osteolytickými léziami a znížiť výskyt a/alebo rast uvedených léz. Tieto chorobné stavy zahŕňajú: osteoporózu (vrátane estrogénovej nedostatočnosti, imobilizáciu, osteoporózu vyvolanú glukokortikoidmi a senilitu), osteodystrofiu, Pagetovu chorobu, myositis ossificans, Bechterevovu chorobu, malignú hyperkalcinémiu, metastatické kostné ochorenie, ochorenie ozubnice, žľčové kamene, obličkové kamene, močové kamene, tvrdnutie tepien (skleróza), artritídu, burzitídu, zápal nervov a tetánie. Zvýšené vstrebávanie kostnej hmoty môže byť spojené s patologicky zvýšenými koncentráciami vápnika a fosforečnanov v plazme, čo možno touto liečbou zmierniť. Podobne bude tento vynález užitočný pri zvýšení kostnej hmoty u pacientov s nedostatkom rastových hormónov. Preto budú výhodné kombinácie simultánných alebo striedavých liečebných postupov s $\alpha\nu\beta 3$ receptorovými antagonistami podľa tohto vynálezu a sekrétnymi rastovými hormónmi, voliteľne so zahrnutím tretej zložky,

pozostávajúcej z organického bisfosfonátu, výhodne trihydrátu alendronátu (mono)sodného.

V zhode so spôsobom podľa tohto vynálezu možno jednotlivé zložky uvedenej kombinácie podávať počas terapie osobitne v odlišnom čase, alebo súčasne v oddelených alebo kombinovaných liekových formách. Preto tento vynález treba chápať tak, že zahŕňa všetky podobné režimy súčasného alebo striedavého liečebného postupu a aj výraz "podávanie" treba rozumieť v tomto zmysle. Je zrejmé, že rozsah kombinácií uvedených zlúčenín podľa tohto vynálezu s ďalšími látkami, užitočnými v liečbe integrínom-sprostredkovaných stavov zahŕňajú v podstate akúkoľvek kombináciu s ktorýmkoľvek farmaceutickým prostriedkom užitočnou v liečbe osteoporózy.

Výraz "prostriedok" sa tu používa v takom zmysle, že zahŕňa výrobok, pozostávajúci z určitých zložiek v určitých množstvách, ako aj akýkoľvek výrobok, ktorý vznikol priamo alebo nepriamo z kombinácie určitých množstiev uvedených zložiek.

Uvedené zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno podávať v perorálnych dávkových formách, napríklad vo forme tabliet alebo kapsúl (každá z foriem môže zahŕňať formulácie s predĺženým uvoľňovaním alebo časovaným uvoľňovaním účinnej zložky), piluliek, práškov, granulátov, elixírov, tinktúr, suspenzií, sirupov a emulzií. Uvedené zlúčeniny možno obdobne podávať tiež intravenózne (ako bolus alebo infúzie), intraperitoneálne, topikálne (napríklad ako očné kvapky), subkutánne, intramuskulárne alebo transdermálne (napríklad ako náplasť); všetky uvedené formy sú dobre známe odborníkom s bežnými skúsenosťami vo farmaceutickom odbore. Ako $\alpha\text{v}\beta 3$ antagonistu možno použiť účinné, ale nie toxické množstvo vyžadovanej zlúčeniny.

Dávkový režim s použitím zlúčenín podľa tohto vynálezu sa zvolí v súlade s rôznymi faktormi vrátane typu, druhu, veku, hmotnosti, pohlavia a zdravotného stavu pacienta; v súlade s úpornosťou liečeného stavu; so spôsobom podávania; podľa renálnej a hepatálnej funkcie pacienta; a najmä podľa použitej špecifickej zlúčeniny alebo jej soli. Bežne skúsený lekár, veterinárny lekár alebo klinický lekár môže ľahko určiť a predpísať účinné množstvo liečiva, ktoré je potrebné na prevenciu, zvládanie alebo zastavenie postupu chorobného stavu pacienta.

Perorálne dávky podľa tohto vynálezu budú pri použití na uvedené účely v rozmedzí približne medzi od 0,01 mg na kilogram telesnej hmotnosti a deň (mg/kg/deň) do približne 100 mg/kg/deň, výhodne 0,01 až 10 mg/kg/deň a najvýhodnejšie 0,1 až 5,0 mg/kg/deň. Na perorálne podávanie sa prostriedky výhodne pripravujú vo forme tabliet, obsahujúcich 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 a 500 miligramov účinnej látky pre symptomatické nastavenie dávkovania liečenému pacientovi. Liek typicky obsahuje od približne 0,01 mg do približne 500 mg účinnej látky, výhodne približne 1 mg až približne 100 mg účinnej látky. Na intravenózne podávanie sú najvýhodnejšie dávky v rozmedzí od približne 0,1 do približne 10 mg/kg/minútu počas ustálenej rýchlosti infúzie. Je výhodné, ak sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu podávať v jednej dennej dávke, alebo ak sa celková denná dávka môže rozdeliť do dávok na podávanie dva razy, tri alebo štyri razy za deň. Ďalej, výhodné zlúčeniny pre tento vynález možno podávať v intranazálnej forme topikálne s vhodným intranazálnym nosičom alebo rozpúšťadlom, alebo transdermálnou cestou s použitím takých foriem transdermálnych kožných náplastí, ktoré sú známe bežne skúseným odborníkom v danej oblasti. Na podávanie vo forme transdermálneho systému bude podávanie dávok prirodzene skôr plynulé ako prerušované.

V spôsoboch podľa tohto vynálezu hore uvedené zlúčeniny môžu tvoriť účinnú látku a sú typicky podávané v zmesi s vhodnými farmaceutickými riedidlami, prísadami a/alebo nosičmi (v tomto texte spoločne nazvané ako "nosičové" materiály), vhodne vybranými z hľadiska predpokladanej formy podávania, napríklad formy perorálnych tabliet, kapsúl, elixírov, sirupov a podobne, a v súlade s bežnou farmaceutickou praxou.

Na perorálne podávanie vo forme tabliet alebo kapsúl sa napríklad účinná liečivá zložka môže kombinovať s perorálnym, netoxickým, farmaceuticky prípustným, inertným nosičom, napríklad s laktózou, škrobom, sacharózou, glukózou, metylcelulózou, stearanom horečnatým, dikalciumfosfátom, síranom vápenatým, manitolom, sorbitolom a podobnými; na perorálne podávanie v tekutej forme sa perorálna liečivá zložka môže kombinovať s akýmkoľvek perorálnym, netoxickým, farmaceuticky prípustným, inertným nosičom, napríklad s etanolom, glycerolom, vodou a podobne. Ďalej, ak sa vyžaduje alebo je to nevyhnutné, možno

do prostriedku zahrnúť vhodné spojivá, lubrikanty, látky podporujúce rozpadanie a farbivá. Vhodné spojivá zahŕňajú škrob, želatínu, prírodné cukry ako je glukóza alebo β -laktóza, kukuričné sladidlo, prírodné alebo syntetické gummy, ako je napríklad akácia, tragant alebo alginát sodný, karboxymetylcelulóza, polyetylén-glykol, vosky a podobné. Lubrikanty, používané v uvedených dávkových formách zahŕňajú sodnú soľ kyseliny olejovej, stearovej, stearan horečnatý, benzoan sodný, octan sodný, chlorid sodný a podobné. Látky podporujúce rozpad tablety zahŕňajú (ale neobmedzujú sa na) škrob, metylcelulózu, agar, bentonit, xantánovú gumu a podobné látky.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno podávať tiež vo forme lipozómového systému dodávania liečiva, ako sú malé unilamelárne mechúriky, veľké unilamelárne mechúriky a multilamelárne mechúriky. Lipozómy sa môžu tvoriť z mnohých fosfolipidov, napríklad z cholesterolu, stearylaminu alebo fosfatidyl-cholínov.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno do určitej časti organizmu dodávať tiež s využitím monoklonových protilátok ako jednotlivých nosičov, na ktoré sú uvedené zlúčeniny viazané. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť viazané tiež na rozpustné polyméry, ktoré sú ako nosiče liečiva smerované na určité miesta organizmu. Uvedené polyméry môžu zahŕňať polyvinylpyrolidón, pyránové kopolyméry, polyhydroxypropylmetakrylamid-fenol, alebo polyetylénoxid-polylyzín substituovaný palmitoylovými zvyškami. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť viazané ďalej so skupinou biologicky odbúrateľných polymérov, užitočných na dosiahnutie riadeného uvoľňovania liečiva, napríklad s polymliečnou kyselinou, polyglykolovou kyselinou, kopolymérmi polymliečnej kyseliny a polyglykolovej kyseliny, s polyepsilon kaprolaktónom, polyhydroxymaslovou kyselinou, poly-ortoesterami, polyacetálmi, polydihydropyránmi, polykyanoakrylátmi a zosieťované, alebo s amfipatickými blokovými polymérmi hydrogélom.

V ďalej uvedených schémach a príkladoch sa používajú rôzne skratky a symboly; skratky a symboly majú nasledujúci význam:

AcOH	kyselina octová
BH ₃ .DMS	dimetylsulfid.boran
BOC (Boc)	t-butyloxykarbonyl
BOP	benzotriazol-1-yl-oxytris(dimetylamino)-fosfónium hexafluórfosfát
CBZ (Cbz)	karbobenzyloxy alebo benzyloxykarbonyl
CDI	karbonyldiimidazol
CH ₂ Cl ₂	metylénchlorid
CH ₃ CN	acetonitril
CHCl ₃	chloroform
DBA	bis(dibenzylidén)acetón
DEAD	dietylazodikarboxylát
DIAD	diizopropylazodikarboxylát
DIBAH alebo DIBAL H	diizobutylalumíniumhydrid
DIPEA	diizopropyletylamín
DMAP	4-dimetylamínopyridín
DME	1,2-dimetoxyetán
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
DPPF	1,1'-bis(difenylfosfino)ferocén
DPFN	dusičnan 3,5-dimetyl-1-pyrazolylformamidínu
EDC	hydrochlorid 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu
EtOAc	octan etylnatý
EtOH	etanol
HOAc	kyselina octová
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBT	1-hydroxybenzotriazol
IBCF	izobutylester kyseliny chlórnavčej
LDA	lítiumdiizopropylamid
MeOH	metanol

MMNG	1,1-metyl-3-nitro-1-nitrózoguanidín
NEt ₃	trietylamín
NMM	<i>N</i> -metylmorfolín
PCA . HCl	hydrochlorid pyrazolkarboxamidínu
Pd/C	katalyzátor paládium na aktívnom uhlí
Ph	fenyl
pTSA	<i>p</i> -toluénsulfónová kyselina
TEA	trietylamín
TFA	trifluóroctová kyselina
THF	tetrahydrofurán
TLC	chromatografia v tenkej vrstve
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyletyléndiamín
TMS	trimetylsilyl

Nové zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno pripraviť spôsobmi a postupmi podľa ďalej uvedených schém a príkladov, pričom sa použijú príslušné vhodné materiály; príklady uskutočnenia uvedených spôsobov a postupov sa uvádzajú podľa jednotlivých príkladov ďalšom texte. Zlúčeniny v príkladoch nie sú uvádzané s cieľom vymedziť jediný rozsah vynálezu. Ďalej uvedené príklady objasňujú podrobnosti prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu. Skúsení v danom odbore ľahko pochopia, že možno použiť rôzne známe úpravy podmienok a postupov na prípravu uvedených zlúčenín. Pokiaľ nie je uvedené inak, všetky teplotné údaje sa udávajú v stupňoch Celzia.

Nasledujúce Schémy a Príklady opisujú postupy na prípravu predstaviteľov zlúčenín podľa tohto vynálezu. Ďalej, použitím postupov, podrobne opísaných v PCT WO95/32710 (z 7. decembra 1995), a WO95/17397 (z 29. júna 1995) (obidva sa týmto v celosti zahrnujú do tohto textu), spoločne so zverejnením v nich obsiahnutým, môže bežne skúsený odborník v danej oblasti ľahko pripraviť ďalšie zlúčeniny, nárokované v tomto vynáleze. Ďalej možno pozrieť súhrnný prehľad, opisujúci syntézy β -alanínov, ktoré možno použiť ako C-zakončenie zlúčenín podľa tohto vynálezu v: Cole D. C., Recent Stereoselective Synthetic Approaches to β -

Amino acids, Tetrahedron 50, 9517 až 9582 (1994); Juaristi E., *et al.*, Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids, Aldrichimica Acta 27, 3 (1994). Syntéz 3-metyl- β -alanínov sa bližšie dotýka Duggan M. F. *et al.*, J. Med. Chem. 38, 3332 až 3341 (1995); syntézy 3-etinyl- β -alanínov sa týka práca Zablocki J. A. *et al.*, J. Med. Chem. 38, 2378 až 2394; syntéza 3-(pyridín-3-yl)- β -alanínu sa opisuje v Rico J. G. *et al.*, J. Org. Chem. 58 7948 až 7951 (1993) a 2-amino- a 2-tosylamino β -alanínov sa týka práca Xue, C. B. *et al.*, Biorg. Med. Chem. Letts. 6, 339 až 344 (1996). Odkazy z tohto odseku sa všetky v celosti zahŕňajú do tohto textu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Schéma 1

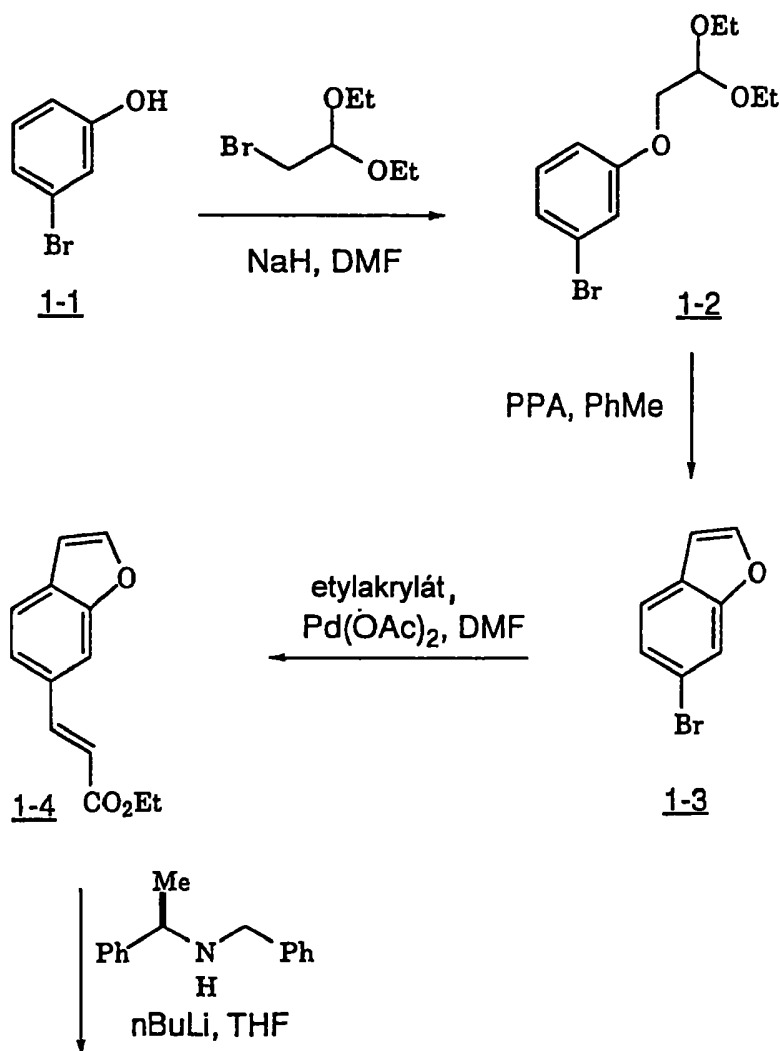
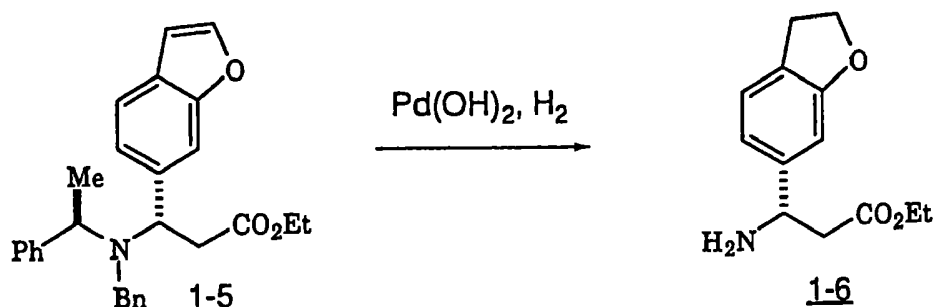


Schéma 1 - pokračovanie



1-Bróm-3-(2,2-dietoxy-etoxy)-benzén (zlúčenina **1-2**)

Do suspenzie NaF (2,77 g, 115,6 milimolov) v DMF (100 ml) sa pri 0 °C postupne počas 40 minút pridal roztok 3-brómfenolu (**1-1**) v DMF (40 ml). Po ukončení pridávania sa roztok ešte 30 minút miešal. Potom sa roztok zmiešal s čerstvým brómacetaldehyd-dietyl-acetálom (17,36 g, 115,6 milimolov). Roztok sa potom zahrieval 8 hodín pri 100 °C, potom sa ochladil na teplotu miestnosti a extrahoval s Et_2O (3 x 200 ml). Spojené organické extrakty sa premyli 10 % vodným NaOH (100 ml), sušili nad MgSO_4 , filtrovali a skoncentrovali, čím sa získala zlúčenina **1-2** vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,4 (10 % etylacetát/hexán).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,19 až 7,05 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 4,81 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,99 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 3,71 (m, 4H), 1,22 (t, 6H, J = 7,1 Hz).

6-Bróm-benzofurán (zlúčenina **1-3**)

K roztoku acetálu **1-2** v toluéne (200 ml) sa pridala polyfosforečná kyselina (20 g). Dvojfázová zmes sa 4 hodiny za miešania zahrievala pri 100 °C. Zmes sa potom ochladila na teplotu miestnosti, naliala sa na ľad, extrahovala sa Et_2O (2 x 200 ml). Spojené organické extrakty sa premyli nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 a potom nasýteným roztokom soli. Organická fáza sa sušila nad MgSO_4 , filtrovala a skoncentrovala. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (100 % hexán), čím sa získal produkt **1-3** vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,3 (100 % hexán).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 7,1, 0,9 Hz).

Etylester kyseliny 3-benzofurán-6-yl-akrylovej (zlúčenina 1-4)

Zmes 6-bróm-furánu 1-3 (1,74 g, 8,79 milimolov), etylakrylátu (1,09 g, 10,98 milimolov), Pd(OAc)₂ (0,099 g, 0,44 milimolu), tri-*o*-tolylfosfinu (0,268 g, 0,880 milimolu) a octanu sodného (3,60 g, 43,9 milimolu) v DMF (10 ml) sa zahrievala 4 hodiny v uzavretej rúrke na 100 °C. Potom sa zmes ochladila na teplotu miestnosti, zriedila vodou a extrahovala Et₂O (2 x 40 ml). Spojené organické extrakty sa premyli roztokom soli (30 ml), sušili nad MgSO₄, filtrovali a skoncentrovali. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (10 % etylacetátu v hexáne), čím sa získala zlúčenina 1-4 vo forme takmer bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,3 (10 % etylacetát/hexán).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 9,0, 1,5 Hz), 6,78 (m, 1H), 6,47 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,27 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etylester kyseliny 3(*S*)-benzofurán-6-yl-3-[benzyl-(1(*R*)-fenetyl)-amino]-propiónovej (zlúčenina 1-5)

Roztok *N*-benzyl- α -(*R*)-metylbenzylaminu (1,32 g, 6,30 milimolu) v THF (25 ml) sa zmiešal s *n*-BuLi (2,52 ml 2,5 M roztoku v hexáne). Výsledný roztok sa 30 minút miešal pri 0 °C a potom sa ochladil na -78 °C. Pridal sa roztok akrylátu 1-4 (0,681 g, 3,15 milimolu) v THF (5 ml). Po pätnásťminútovom miešaní pri -78 °C sa pridal nasýtený vodný roztok NH₄Cl (5 ml) a chladiaci kúpeľ sa odložil. Zmes sa zahriala na teplotu miestnosti a extrahovala s Et₂O (2 x 40 ml). Spojené organické extrakty sa premyli roztokom soli (30 ml), sušili nad MgSO₄, filtrovali a skoncentrovali. Odparok sa čistil rýchlou chromatografiou (10 % etylacetát v hexáne), čím sa získal β -aminoester 1-5 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,8 (10 % etanol/dichlórmetán).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,22 (m, 9H), 7,59 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,91 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,72 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,21 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,03 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

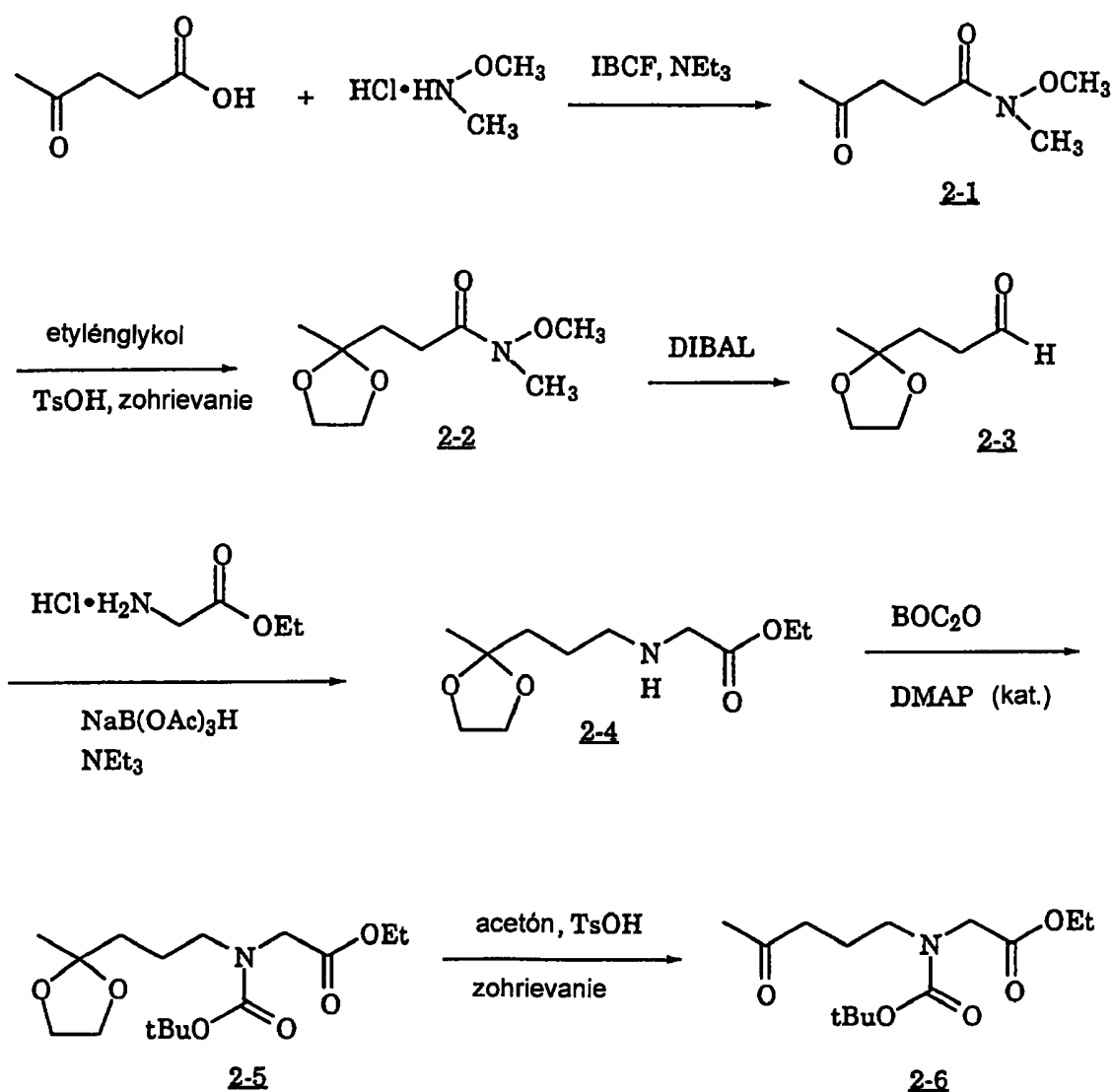
Etylester 3(*S*)-amino-3-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-propiónovej kyseliny (zlúčenina 1-6)

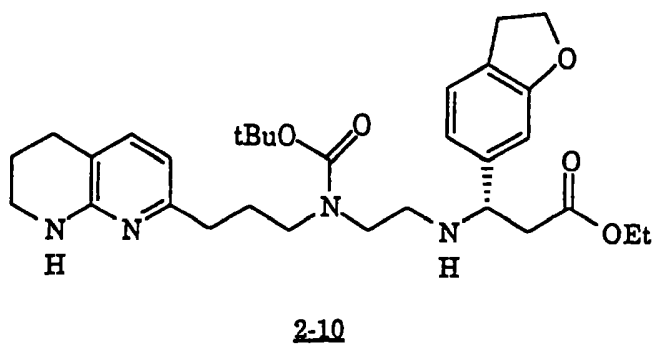
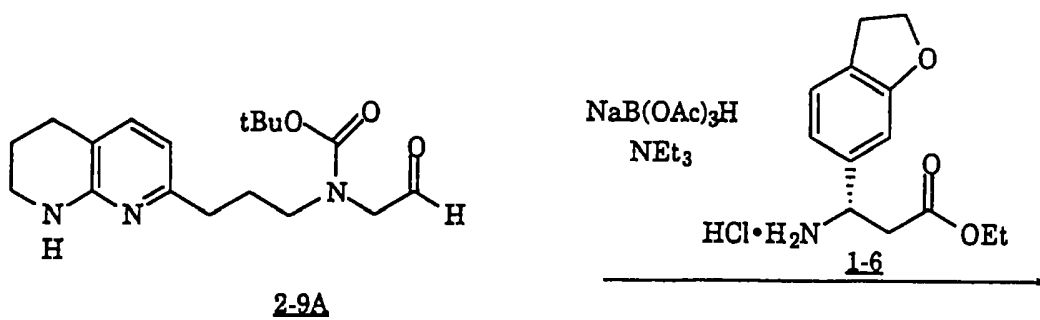
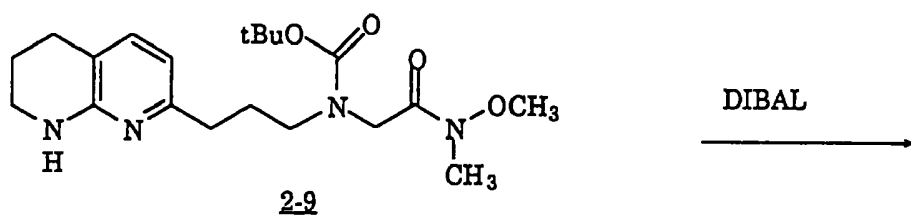
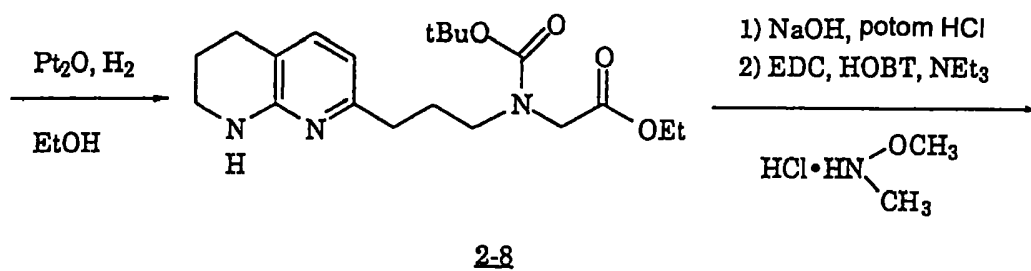
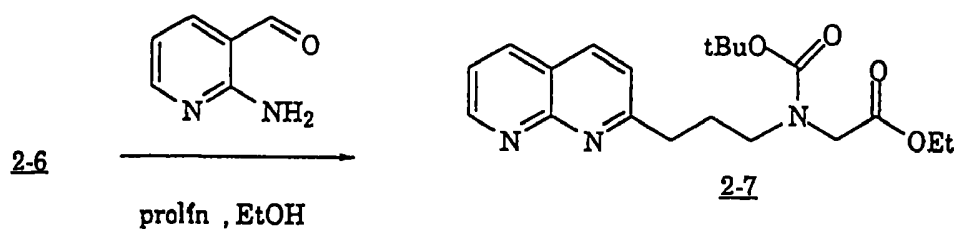
Zmes dibenzylamínu 1-5 (1,19 g, 2,78 milimolu) v EtOH/H₂O/AcOH (16 ml / 3 ml / 1,0 ml) sa odplynila pomocou argónu a zmiešala sa s Pd(OH)₂ (1,19 g). Zmes sa miešala 18 hodín pod tlakom 0,1 MPa (1 atm) vodíka, potom sa zriedila EtOAc a filtrovala celitom. Filtrát sa skoncentroval a odparok sa čistil rýchlou chromatografiou (10 % octanu etylnatého v dichlórmetáne), čím sa získal ester 1-6 vo forme bielej tuhej látky.

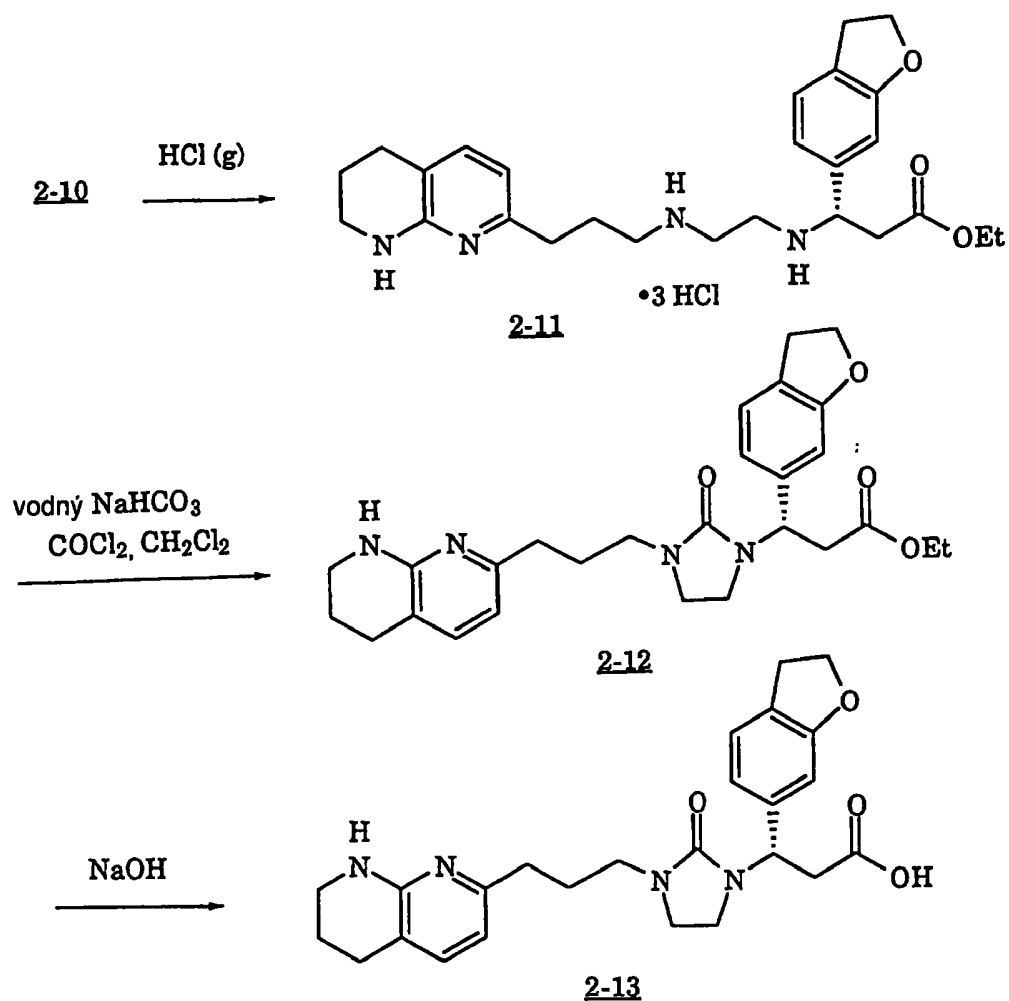
TLC R_f = 0,25 (10 % etanol/dichlórmetán).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ako trifluóracetátová soľ δ: 7,25 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,88 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,58 (m, 3H), 4,12 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,11 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Schéma 2







Metoxy-metyl-amid kyseliny 4-oxo-pentánovej (zlúčenina 2-1)

Do roztoku kyseliny levulínovej (30 g, 0,258 molu) v CHCl_3 (850 ml) sa za miešania a pri 0°C pridal trietylamin (43,2 ml, 0,310 molu) a potom, v priebehu 15 minút, izobutylester kyseliny chlórnmravčej (37 ml, 0,284 molu). Po 30 minútach sa pridal trietylamin (57,6 ml, 0,413 molu), potom sa v 5 dávkach v priebehu 5 minút pridal hydrochlorid N,O-dimetylhydroxylamínu (37,8 g, 0,387 molu). Nasledovalo silné penenie; zmes sa nechala ohriať na teplotu miestnosti a hodinu sa miešala. V rotačnej odparke pri zníženom tlaku sa zmes zahustila do konzistencie vlhkej tuhej látky, rozmiešala sa v 500 ml EtOAc, premyla 10 % K_2CO_3 , roztokom soli a sušila nad Na_2SO_4 . Odparením rozpúšťadla sa získala zlúčenina 2-1 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC $R_f = 0,62$ (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,74 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,65 až 2,95 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).

N-Metoxy-*N*-metyl-3-(2-metyl-[1,3]dioxolán-2-yl)propiónamid (zlúčenina 2-2)

Do roztoku 2-1 (38 g, 0,239 molu) v 500 ml benzénu sa pridal etylénglykol (17,3 ml, 0,310 molu) a *p*-toluénsulfónová kyselina (1 g). Zmes sa 2 hodiny zahrieva pri teplote varu pod spätným chladičom s azeotropickým odstránením vody. Po ochladení sa roztok premyl 200 ml nasýteného roztoku NaHCO₃, roztokom soli a sušil sa nad Na₂SO₄. Odparením rozpúšťadla sa získala zlúčenina 2-2 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,62 (oxid kremičitý, etylacetát).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,51 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,00 (t, 3H, J = 6 Hz).

3-(2-Metyl-[1,3]dioxolon-2-yl)-propiónaldehyd (zlúčenina 2-3)

Do roztoku 2-2 (44,74 g, 0,22 molu) v 400 ml THF sa v priebehu 10 minút pri -78 °C pridal DIBAL (264 ml, 1 M roztok v hexáne, 0,264 molu). Po jednoodinovom miešaní sa pri uvedenej teplote pridal 350 ml 1,0 M roztoku Rochelleovej soli a 300 ml éteru; potom sa odložil chladiaci kúpeľ. Po jednoodinovom miešaní sa organická časť oddelila a sušila nad Na₂SO₄. Odparením rozpúšťadla sa získala zlúčenina 2-3 vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,80 (oxid kremičitý, etylacetát).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,73 (s, 1H), 3,50 (d, 1H, J = 16 Hz) 2,61 (d, 1H, J = 21 Hz), 2,48 (m, 1H), 2,07 (t, 1H, J = 7H), 1,33 (s, 3H).

Etylester kyseliny [3-(2-metyl-[1,3]dioxolán-2-yl)propylamino]octovej (zlúčenina 2-4)

Do roztoku 2-3 (31,7 g, 0,22 molu) v 1 000 ml 1,2-dichlóretánu sa pri 0 °C pridal hydrochlorid etylesteru glycinu (61,5 g, 0,44 molu), trietylamin (107 ml, 0,77 molu) a NaB(OAc)₃H (65,3 g, 0,308 moli). Zmes sa nechala ohriať na teplotu miestnosti a 15 hodín sa miešala. Zmes sa odparila na 1/3 pôvodného objemu, zriedila EtOAc, potom sa premyla 10 % roztokom K₂CO₃, roztokom soli a sušila nad bezvodým síranom sodným. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok chromatografoval (silikagél, chloroform/etylacetát 1:1 a potom 5 % MeOH/etylacetát), čím sa získala zlúčenina 2-4 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,40 (oxid kremičitý, etylacetát).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,01 (široký s, 1H), 4,21 (m, 3H), 4,03 (d, 1H, J = 5 Hz), 3,93 (m, 4H), 2,62 (t, 2H, J = 8 Hz), 1,53 až 1,67 (m, 4H), 1,29 (m, 6H).

Etylester kyseliny {*tert*-butoxykarbonyl-[3-(2-metyl[1,3]dioxolán-2-yl)propyl]amino}-octovej (zlúčenina 2-5)

Do roztoku 2-4 (24 g, 0,104 molu) v 100 ml THF sa pridalo stopové množstvo DMAP, 20 kvapiek trietylamínu a BOC₂O (23,8 g, 0,109 molu). Po 4 hodinách sa odparením odstránilo rozpúšťadlo, čím sa získala zlúčenina 2-5 vo forme bezfarebného oleja.

TLC R_f = 0,38 (oxid kremičitý, 30 % etylacetát v hexáne).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, zmes rotamérov) δ 4,22 (m, 3H), 3,93 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (m, 4H).

Etylester kyseliny [*tert*-butoxykarbonyl-(4-oxo-pentyl)-amino]octovej (zlúčenina 2-6)

Do roztoku 2-5 (35 g, 0,1 molu) v 600 ml acetónu sa pridala kyselina *p*-toluénsulfónová (1 g). Zmes sa 2 hodiny zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom. Po ochladení sa zmes odparila na pätinu pôvodného objemu, zriedila EtOAc a potom premyla nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom soli a sušila nad bezvodým síranom sodným. Odparením rozpúšťadla sa získala zlúčenina 2-6 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,31 (oxid kremičitý, 30 % etylacetát v hexáne).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, zmes rotamérov) δ 4,20 (m, 2H), 3,92 (s, 0,85H), 3,83 (s, 1,15H), 3,3 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,51 až 1,42 (3s, 9H), 1,28 (m, 3H).

Etylester kyseliny [*tert*-butoxykarbonyl-(3-[1,3]naftyridín-2-yl-propyl)-amino]octovej (zlúčenina 2-7)

Roztok zlúčeniny 2-6 (28 g, 97,4 milimolov), 2-amino-3-formylpyridínu (15,5 g, 127 milimolov), prolínu (11,2 g, 97,4 milimolov) v etanole (250 ml) sa zahrieval 15 hodín pri teplote varu pod spätným chladičom. Po ochladení a odparení rozpúšťadla

sa odparok chromatografoval (silikagél, chloroform/etylacetát 1:1) a získala sa zlúčenina 2-7 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,41 (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/metanol 70:25:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,09 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 4,17 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,9 (2s, 2H), 3,43 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,07 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (m, 3H).

Etylester kyseliny {*tert*-butoxykarbonyl-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-amino}octovej (zlúčenina 2-8)

Roztok zlúčeniny 2-7 (24, 3 g, 65,1 milimolov), oxidu platiny (4 g) a etanolu (130 ml) sa 6 hodín miešal v atmosfére vodíka. Po filtrácii a odparení rozpúšťadla sa odparok chromatografoval (silikagél, etylacetát), čím sa získala zlúčenina 2-8 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,35 (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/metanol 70:25:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,05 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,37 (m, 1H), 4,74 (široký s, 1H), 4,18 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,9 (2s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 1,43 (m, 9H), 1,26 (m, 3H).

tert-Butylester kyseliny [(metoxymetylkarbamoyl)-metyl]-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridín-2-yl)-propyl]-karbámovej (zlúčenina 2-9)

Do roztoku zlúčeniny 2-8 (1,49 g, 3,96 milimolu) v etanole (8 ml) sa pridal NaOH (4,36 ml, 1 M roztok vo vode, 4,36 milimolu). Po jednoodhodinovom miešaní pri 50 °C sa pridala HCl (4,75 ml 1 M roztoku vo vode, 4,75 milimolu) a zmes sa odparila, čím sa získal olejovitý zvyšok. Zvyšok sa ešte tri razy odparil s etanolom a potom tri razy s acetonitrilom, čím vznikla žltá krehká tuhá látka, ktorá sa 2 hodiny sušila vo vákuu < 2 mm Hg. Ostatok sa rozmiešal s chloroformom (15 ml), pridal sa trietylamín (2,75 ml, 19,8 milimolov), hydrochlorid *N,O*-dimetylhydroxylamínu (0,772 g, 7,92 milimolu), HOBT (1 g) a EDC (0,91 g, 4,75 milimolu). Po 15 hodinovom miešaní sa zmes odparila do sucha, ostatok sa rozmiešal v EtOAc, premyl nasýteným roztokom NaHCO₃, roztokom soli a sušil nad Na₂SO₄. Odparením rozpúšťadla sa získala zlúčenina 2-9 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,49 (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/metanol 70:25:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,05 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,81 (široký s, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,44 (m, 9H).

{*tert*-Butoxykarbonyl-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-amino}-acetaldehyd (zlúčenina 2-9A)

Do roztoku zlúčeniny 2-9 (11,0 g, 28,0 milimolov) v THF (300 ml) sa za miešania pri -78°C po kvapkách v priebehu 20 minút pridal DIBAL (1,0 M roztok v hexáne, 42 ml, 42 milimolov). Po hodine sa pridalo 300 ml 1,0 M roztoku Rochelleovej soli a potom sa odstránil chladiaci kúpeľ. Zmes sa miešala hodinu a potom sa zriedila s Et_2O . Po tridsaťminútovom miešaní sa organický podiel oddelil a sušil nad MgSO_4 . Odparením rozpúšťadla sa získal surový aldehyd 2-9A vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,34 (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/metanol 70:25:5).

Etylster kyseliny 3(S)-(2-{*tert*-butoxykarbonyl-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-amino}-etylamo)-3-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)propiónovej (zlúčenina 2-10)

Zmes surového aldehydu 2-9A (9,1 milimolu), zlúčeniny 1-6 (3,2 g, 11,8 milimolov), práškového molekulového sita (3 g) a DCE (100 ml) sa 30 minút miešala. Zmes sa potom ochladila na 0°C a pridal sa $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,7 g, 12,7 milimolov). Po hodine sa reakčná zmes zriedila EtOAc a potom premyla 10 % roztokom uhličitanu draselného, roztokom soli a sušila nad síranom horečnatým. Odparením rozpúšťadla sa získal zvyšok, ktorý sa chromatografoval (silikagél, 1 až 3 % [10:10:1 $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$]/50:50 chloroform/etylacetát), čím sa získala zlúčenina 2-10 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,23 (oxid kremičitý, 5 % [10:10:1 $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$]/50:50 chloroform/etylacetát).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,55 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,00 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,16 (m, 6H), 2,68 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,21 (m, 3H).

Etylester kyseliny 3(S)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridín-2-yl)propylamino]-etylamin}-propiónovej (zlúčenina 2-11)

Roztokom zlúčeniny 2-10 (4,0 g, 7,2 milimolov) v dioxáne (160 ml) sa pri 0 °C 10 minút rýchlo prebublával plyný HCl. Po 30 minútach sa roztok prebublával ďalších 30 minút argónom. Roztok sa skoncentroval, čím sa získal amín 2-11 vo forme žltej tuhej látky.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,56 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 5H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etylester kyseliny 3(S)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónovej (zlúčenina 2-12)

Do zmesi zlúčeniny 2-11 (11,8 milimolov), CH₂Cl₂ (3 ml) a 20 % K₂CO₃ sa v priebehu 20 minút po kvapkách a za miešania pridal roztok fosgenu (1,93 M roztok v toluéne, 6,7 ml, 13,0 milimolov). Po 30 minútovom miešaní sa organická vrstva oddelila a sušila nad síranom horečnatým. Odparením rozpúšťadla sa získal zvyšok, ktorý sa chromatografoval (silikagél, 5 až 10 % metanol/etylacetát), čím sa získala zlúčenina 2-12 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,25 (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/metanol 70:20:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,55 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,21 (m, 6H), 2,95 (m, 3H), 2,67 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,88 (m, 5H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

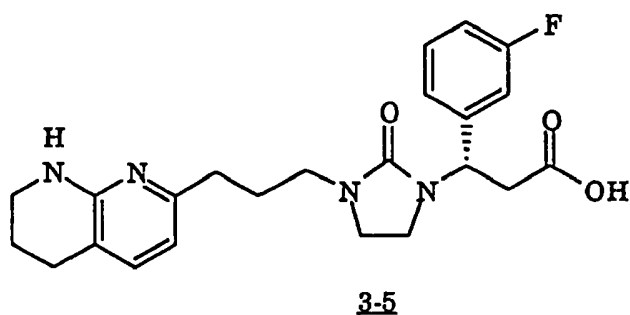
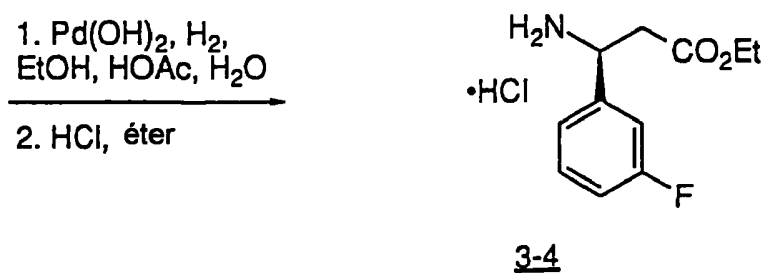
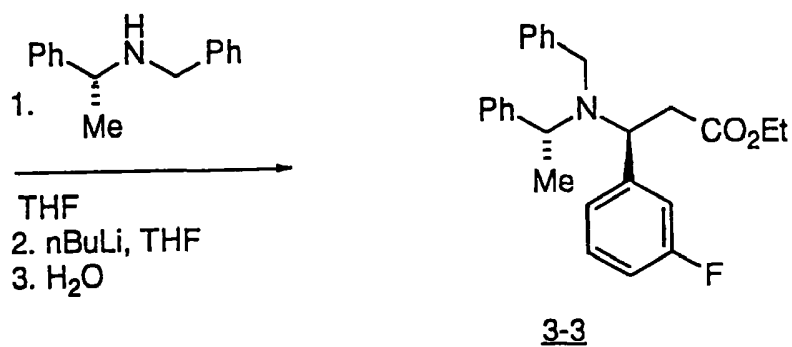
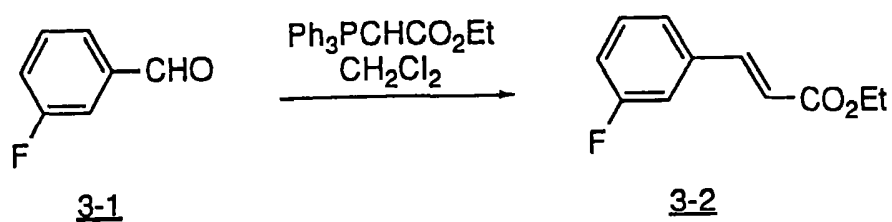
3(S)-(2,3-Dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 2-13)

Do roztoku zlúčeniny 2-12 (2,9 g, 6,06 milimolu) v EtOH (15 ml) sa pridal 1 M roztok NaOH (7,2 ml, 7,2 milimolu). Po dvojhodinovom miešaní sa rozpúšťadla odparili a zvyšok sa chromatografoval (silikagél, etylacetát/EtOH/voda/NH₄OH 25:10:1:1 a následne 15:10:1:1).

TLC R_f = 0,24 (etylacetát/EtOH/voda/NH₄OH 15:10:1:1).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,55 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,14 až 3,53 (9H), 2,97 (m, 3H), 2,80 (t, J = 3,1 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,93 (m, 4H).

Schéma 3



Etyl 3-fluórcinnamát (zlúčenina 3-2)

Do roztoku 3-fluórbenzaldehydu 3-1 (18,16 g, 146 milimolov) v dichlórmetáne (500 ml) sa pridal etyl (trifenylfosforanylidén)acetát (6,12 g, 176 milimolov), a roztok sa 18 hodín miešal pri teplote miestnosti. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok rozvíril v éteri/hexáne a filtroval. Filtrát sa skoncentroval a potom čistil na sviečkovom filtri zo silikagéli s použitím hexánu/EtOAc 9:1 ako elučného činidla. Po odstránení rozpúšťadla sa získala v nadpise uvedená zlúčenina 3-2 (~95 % trans), ktorá sa použila bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom kroku.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t), 4,28 (2H, q), 6,43 (1H, d), 7,08 (1H, m), 7,2 až 7,4 (3H, m), 7,64 (1H, d).

Etylester *N*-benzyl-(*R*)- α -metylbenzyl-3(*S*)-fluórfenyl- β -alanínu (zlúčenina 3-3)

Do roztoku *N*-benzyl-(*R*)- α -metylbenzylamínu (33,4 g, 158 milimolov) v THF (450 ml) sa pridalo *n*-butyllítium (1,6 M roztok v hexáne; 99 ml, 158 milimolov). Tmavofialový roztok sa 30 minút miešal pri 0 °C, ochladil sa na -78 °C a v priebehu 5 minút sa pridala ester 3-2 (29,2 g, 150 milimolov) v THF (100 ml). Výsledný roztok sa miešal hodinu pri -78 °C, potom sa nechal zohriať na teplotu miestnosti. Po 2 hodinách sa zmes naliala do vody a extrahovala EtOAc, premyla vodou potom roztokom soli a skoncentrovala vo vákuu, čím sa získala olejovitá látka. Stĺpcovou chromatografiou (silikagél, hexán/EtOAc 1:1, potom čistý EtOAc) sa z nej potom získala v nadpise uvedená zlúčenina 3-3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (3H, t), 1,28 (3H, d), 2,52 (3H, d), 2,62 (1H, dd), 3,66 (1H, d), 3,72 (1H, d), 3,95 (2H, q), 4,44 (1H, dd), 6,95 (1H, m), 7,1 až 7,5 (13H, m).

Hydrochlorid etylesteru 3(*S*)-fluórfenyl- β -alanínu (zlúčenina 3-4)

Pomocou argónu sa v priebehu 30 minút odplynul roztok etylesteru *N*-benzyl-(*R*)- α -metylbenzyl-amínu 3-3 (28,2 g, 69,6 milimolov), etanolu (300 ml), kyseliny octovej (30 ml) a vody (3 ml). Pridal sa katalyzátor $\text{Pd}(\text{OH})_2$ na aktívnom uhlí (20 % na sušinu; 2,6 g) a zmes sa potom 2 hodiny miešala pod tlakom vodíka. Zmes sa potom odfiltrovala celitom a rozpúšťadlo sa odstránilo odparením vo vákuu, čím sa

získal olejovitý zvyšok. Zvyšok sa rozpustil v 200 ml éteru a do tohto roztoku sa pridalo 60 ml 1 M roztoku HCl v éteri, čo viedlo k vzniku zrazeniny. Zrazenina sa odfiltrovala a premyla zmesou éteru s hexánom, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina 3-4 vo forme bielej tuhej látky.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 1,21 (3H, t), 3,0 až 3,2 (2H, m), 4,16 (2H, q), 4,76 (1H, t), 7,2 až 7,35 (3H, m), 7,5 (1H, m).

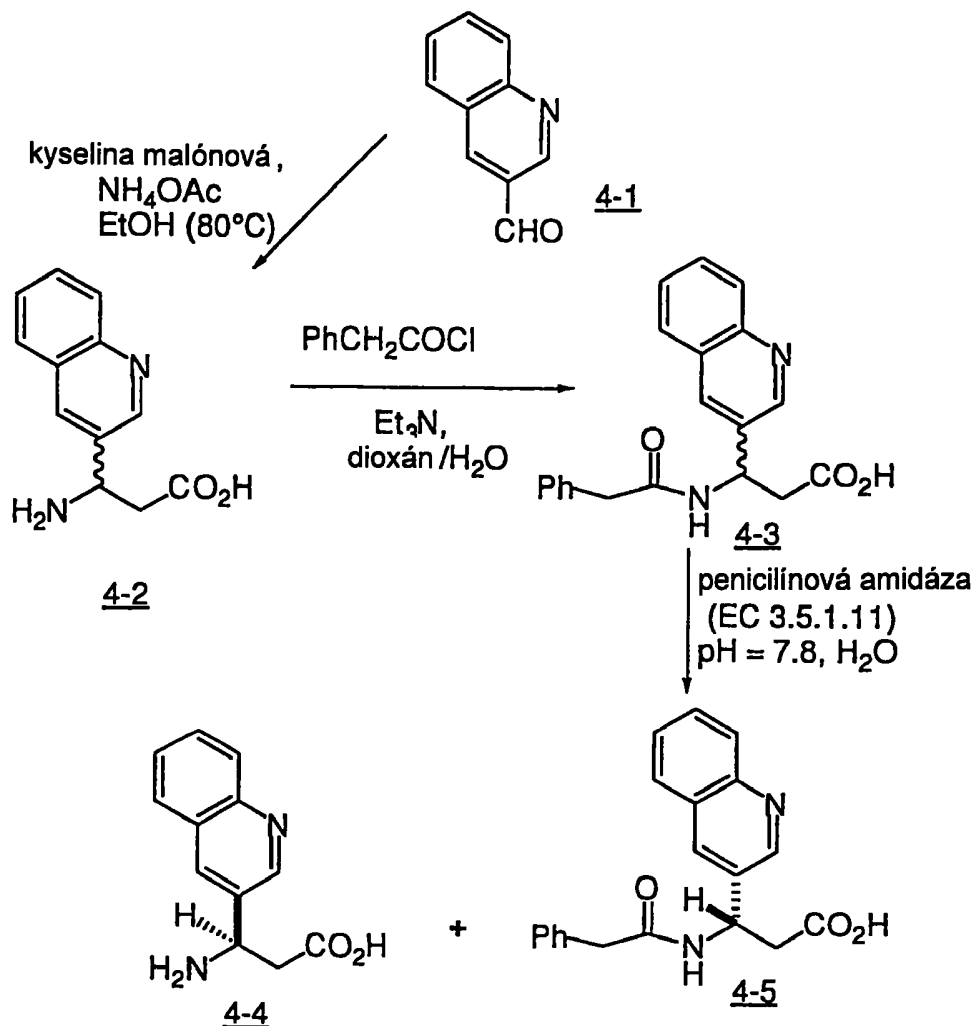
3(S)-(3-Fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 3-5)

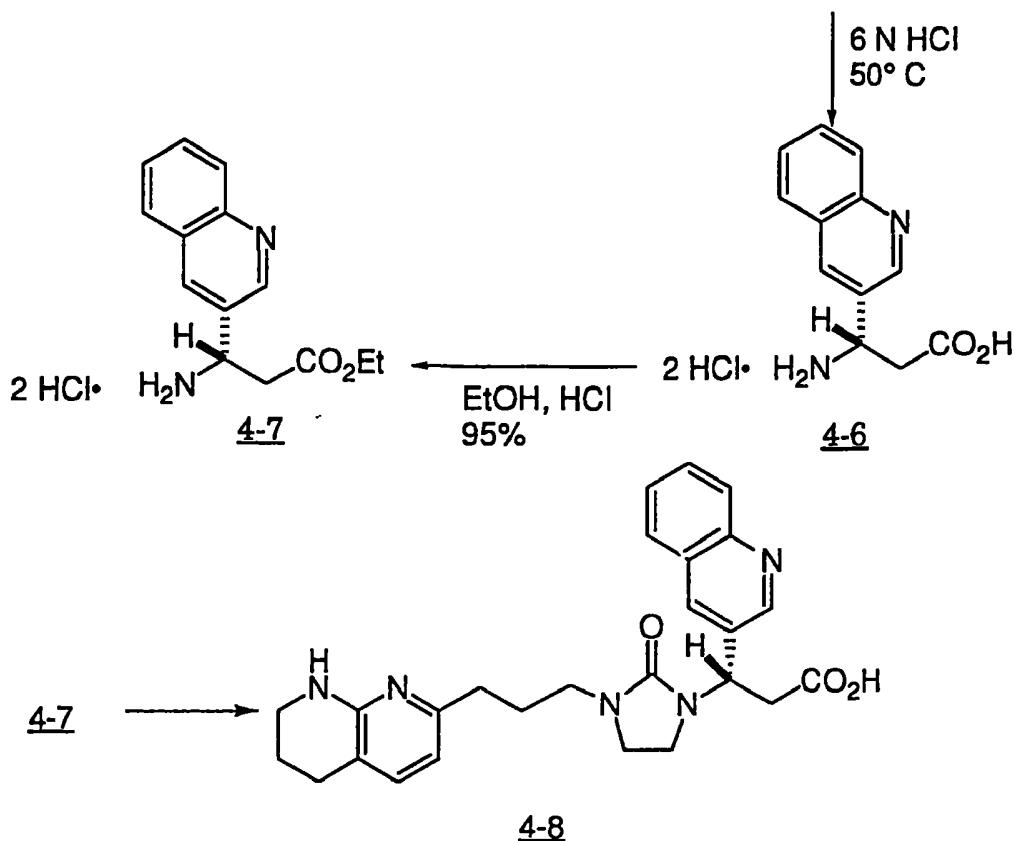
Zlúčenina 3-5 sa pripravila zo zlúčeniny 3-4 rovnakým spôsobom, akým sa pripravovala zlúčenina 2-13.

TLC R_f = 0,36 (etylacetát/EtOH/voda/ NH_4OH 15:10:1:1).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,41 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,54 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,48 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,81 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,09 (m, 2H, J = 5,1 Hz).

Schéma 4





Kyselina 3-chinolín-3-yl-propiónová (zlúčenina **4-2**)

Roztok obsahujúci chinolín-3-karboxaldehyd **4-1** (5,0 g, 31,8 milimolov), kyselinu malónovú (3,6 g, 35,0 milimolov) a octan amónny (5,0 g, 63,6 milimolov) v bezvodom etanole (125 ml) sa 12 hodín zahrieva pri teplote varu pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu miestnosti sa vylúčená biela tuhá látka oddelila filtráciou a premyla sa chladným etanolom (150 ml); potom sa sušila vo vákuu, čím sa získala zlúčenina **4-2** vo forme bielej tuhej látky (3,84 g, 17,8 milimolu, 56 % teoretického výťažku).

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 8,91 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 2,73 (m, 2H).

Kyselina 3-fenylacetyl-amino-3-chinolín-3-yl-propiónová (zlúčenina **4-3**)

Pri 0 °C sa do roztoku zlúčeniny **4-2** (3,5 g, 16,2 milimolov) a hydrogen-uhličitanu sodného (2,7 g, 32,4 milimolov) v 50 % vodnom dioxáne (100 ml) po kvapkách pridával roztok fenylacetylchloridu (3,00 g, 19,4 milimolov) v 25 ml dioxánu. Výsledný roztok sa pri 0 °C miešal ešte 2,5 hodiny, potom sa nechal

zohriať na teplotu miestnosti, zriedil vodou (50 ml) a premyl éterom (2 x 100 ml). pH vodnej vrstvy sa potom nastavilo na hodnotu 3 pomocou vodného roztoku HCl ($c_{\text{HCl}} = 3 \text{ mol.dm}^{-3}$) a vodná vrstva sa extrahovala dichlórmetánom (3 x 150 ml). Spojené organické extrakty sa sušili, filtrovali a skoncentrovali, čím sa získala zlúčenina 4-3 vo forme takmer bielej tuhej látky.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,85 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8,20 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8,00 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7,76 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7,52 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7,28 (m, 6H), 5,53 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,96 (m, 2H).

Dihydrochlorid kyseliny 3-(S)-chinolín-3-yl-propiónovej (zlúčenina 4-6)

Kyselina 4-3 (5,0 g, 15 milimolov) sa dispergovala vo vode (3,5 litra), potom sa pridal NaOH (vodný roztok, $c_{\text{NaOH}} = 1 \text{ mol.dm}^{-3}$, 15 ml), čím sa získal číry roztok. Pridala sa penicilínová amidáza (Sigma, EC 3.5.1.11, 10 000 jednotiek) v 0,1 M fosforečnanovom tlmivom roztoku. Roztokom NaOH (vodný roztok, $c_{\text{NaOH}} = 1 \text{ mol.dm}^{-3}$) sa upravilo pH zmesi na hodnotu 7,8 a roztok sa 4 dni miešal pri teplote miestnosti. Zloženie reakčnej zmesi sa monitorovalo HPLC a reakcia sa ukončila po dosiahnutí 50 % konverzie. Reakčná zmes sa potom ochladila na 0 °C, pH sa upravilo na hodnotu 3 pomocou HCl (vodný roztok, $c_{\text{HCl}} = 3 \text{ mol.dm}^{-3}$). Vytvoril sa olejovitý žltý precipitát, ktorý sa oddelil filtráciou; potom sa premyl vodou, čím sa získala surová zlúčenina 4-5 (1,8 g, 5,3 milimolu). Filtrát sa extrahoval dichlórmetánom (3 x 500 ml), čím sa získal ďalší podiel zlúčeniny 4-5, znečistený fenyl-octovou kyselinou. Obidva surové podiely sa spojili a miešali 12 hodín v roztoku HCl (vodný roztok, $c_{\text{HCl}} = 3 \text{ mol.dm}^{-3}$, 200 ml) pri teplote 50 °C, potom sa zmes ochladila, premyla éterom (2 x 100 ml) a odparila. Získala sa tak zlúčenina 4-6.

Dihydrochlorid etylesteru kyseliny 3-(S)-chinolín-3-yl-propiónovej (zlúčenina 4-7)

Pripravená kyselina 4-6 sa premenila na ester 4-7 zahrievaním v etanolovom roztoku HCl pri teplote varu pod spätným chladičom.

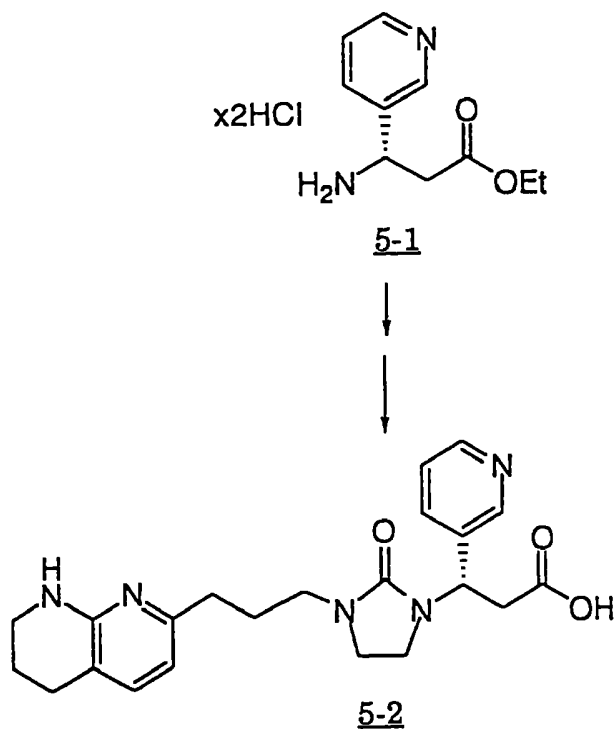
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 9,25 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8,31 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8,15 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,84 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7,72 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7,54 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,15 (q, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H).

3(S)-(Chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 4-8)

Zlúčenina 4-8 sa pripravila zo zlúčeniny 4-7 obdobným spôsobom aký sa použil pri príprave zlúčeniny 2-13.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,83 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,73 (q, J = 8,2, 1H), 3,73 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,32 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,84 až 2,62 (6H), 2,10 (m, 1H), 1,88 (m, 3H).

Schéma 5



3(S)-(Pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 5-2)

Zlúčenina 5-2 sa pripravila zo zlúčeniny 5-1 (jej prípravu pozri: Zablocki *et al.*, J. Med. Chem. **38**, 2378 (1995)) obdobným spôsobom, aký sa použil pri príprave zlúčeniny 2-13.

TLC R_f = 0,09 (oxid kremičitý, etylacetát/EtOH/voda/NH₄OH 15:10:1:1).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,54 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,46 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,57 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,93 (m, 3H).

Schéma 6

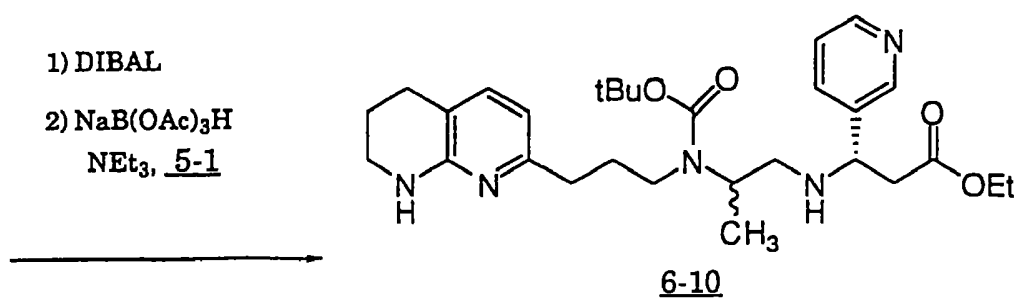
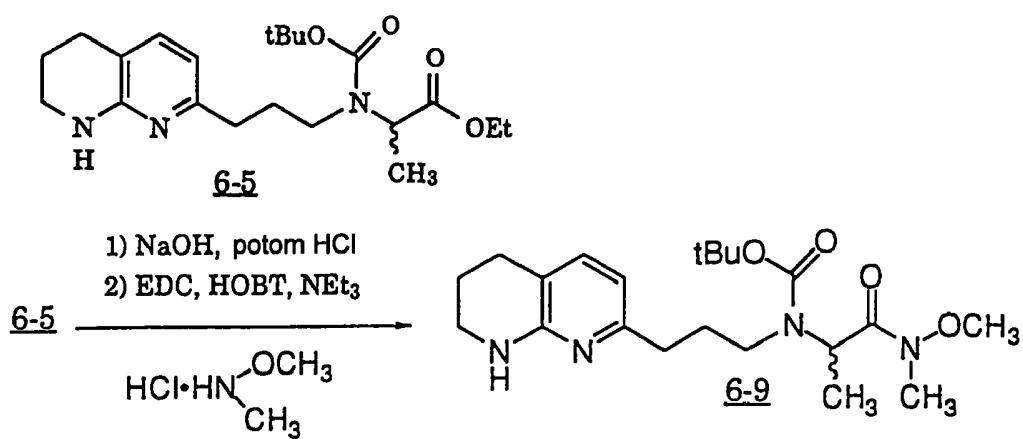
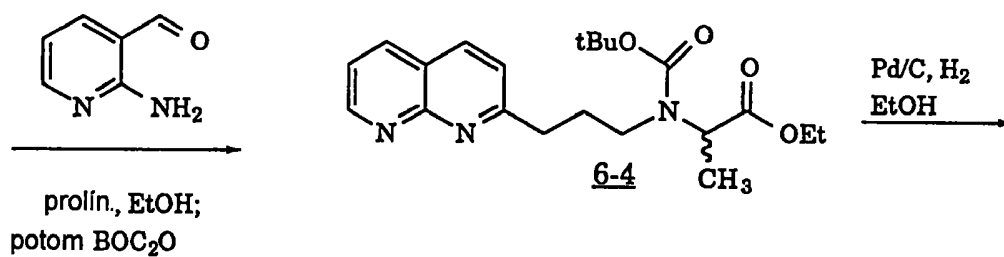
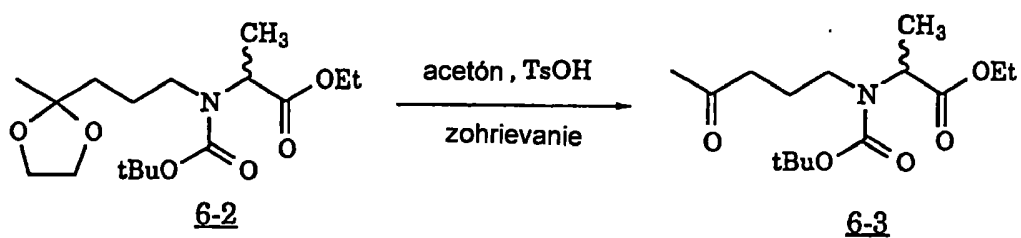
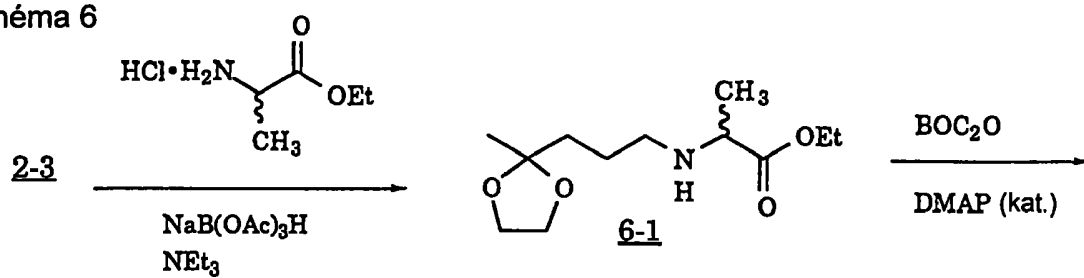
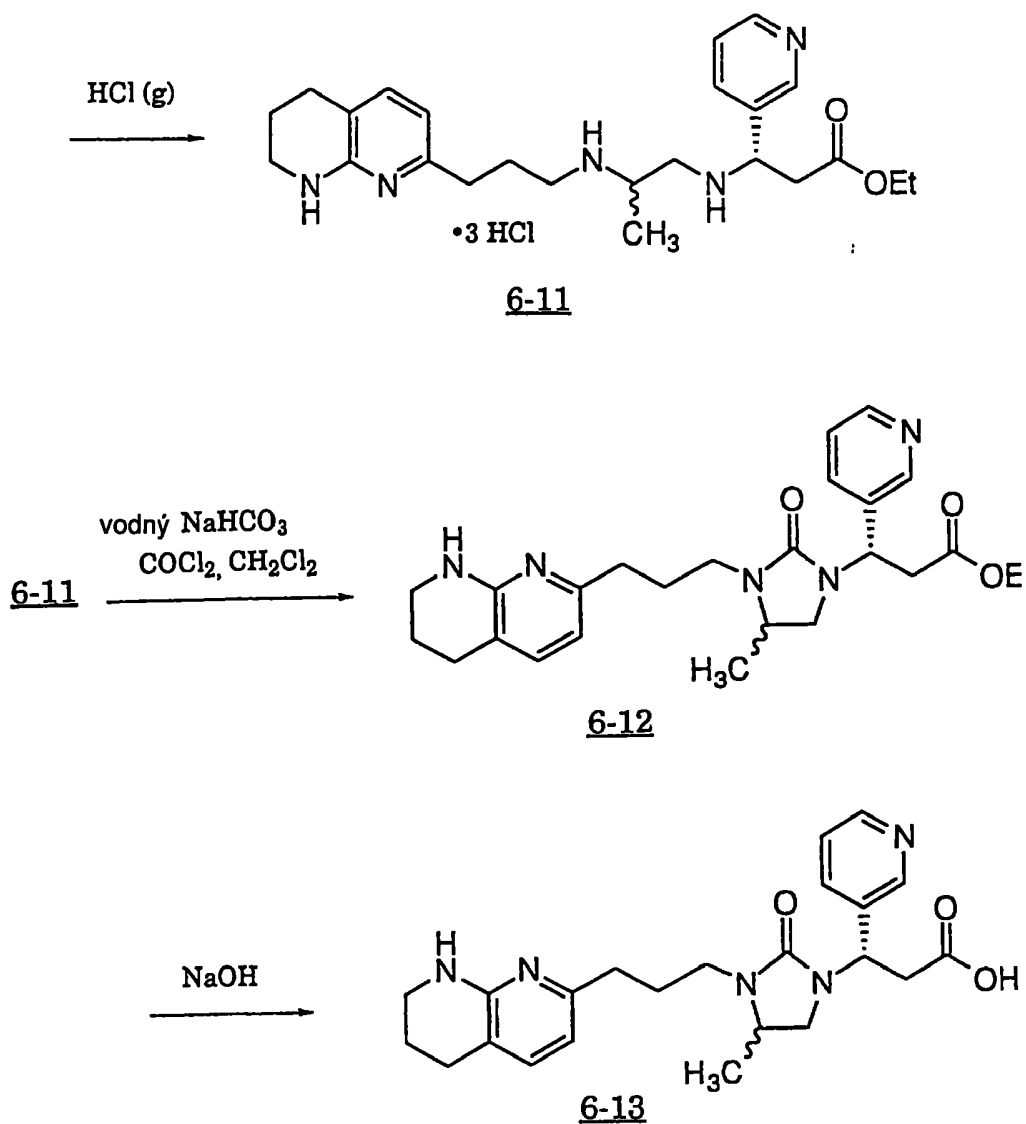


Schéma 6 – pokračovanie



Zlúčenina 6-13 s metylovaným imidazolidínovým kruhom sa pripravila obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2 s výnimkou náhrady etylesteru glycínu etylesterom alanínu.

V ďalších uskutočneniach sa pripravili ďalšie substituované imidazolidínové kruhové systémy spôsobmi, opísanými v Schéme 2, s využitím požadovaných, v prírode sa nachádzajúcich alebo nenachádzajúcich sa aminokyselín.

Schéma 7

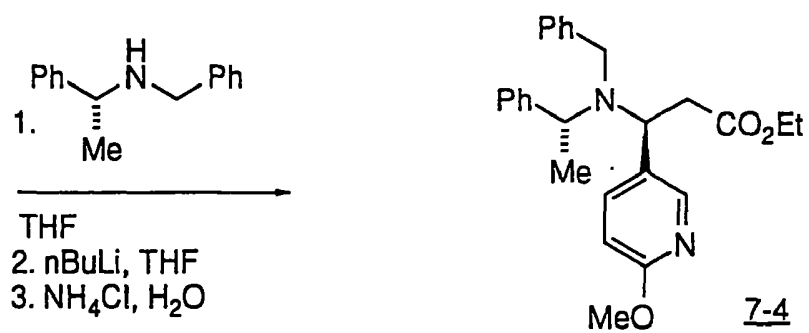
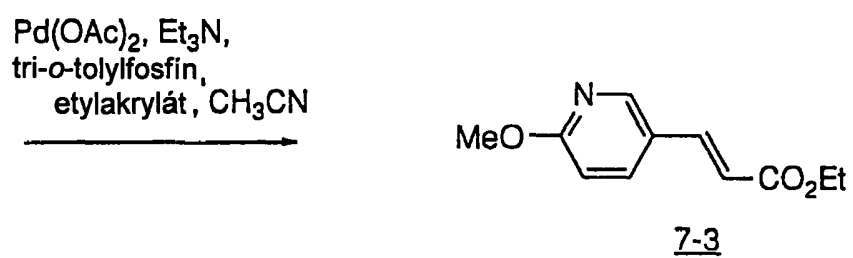
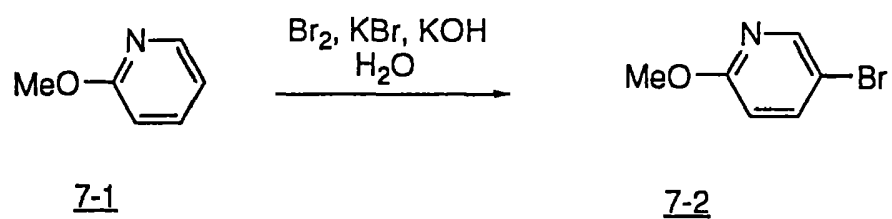
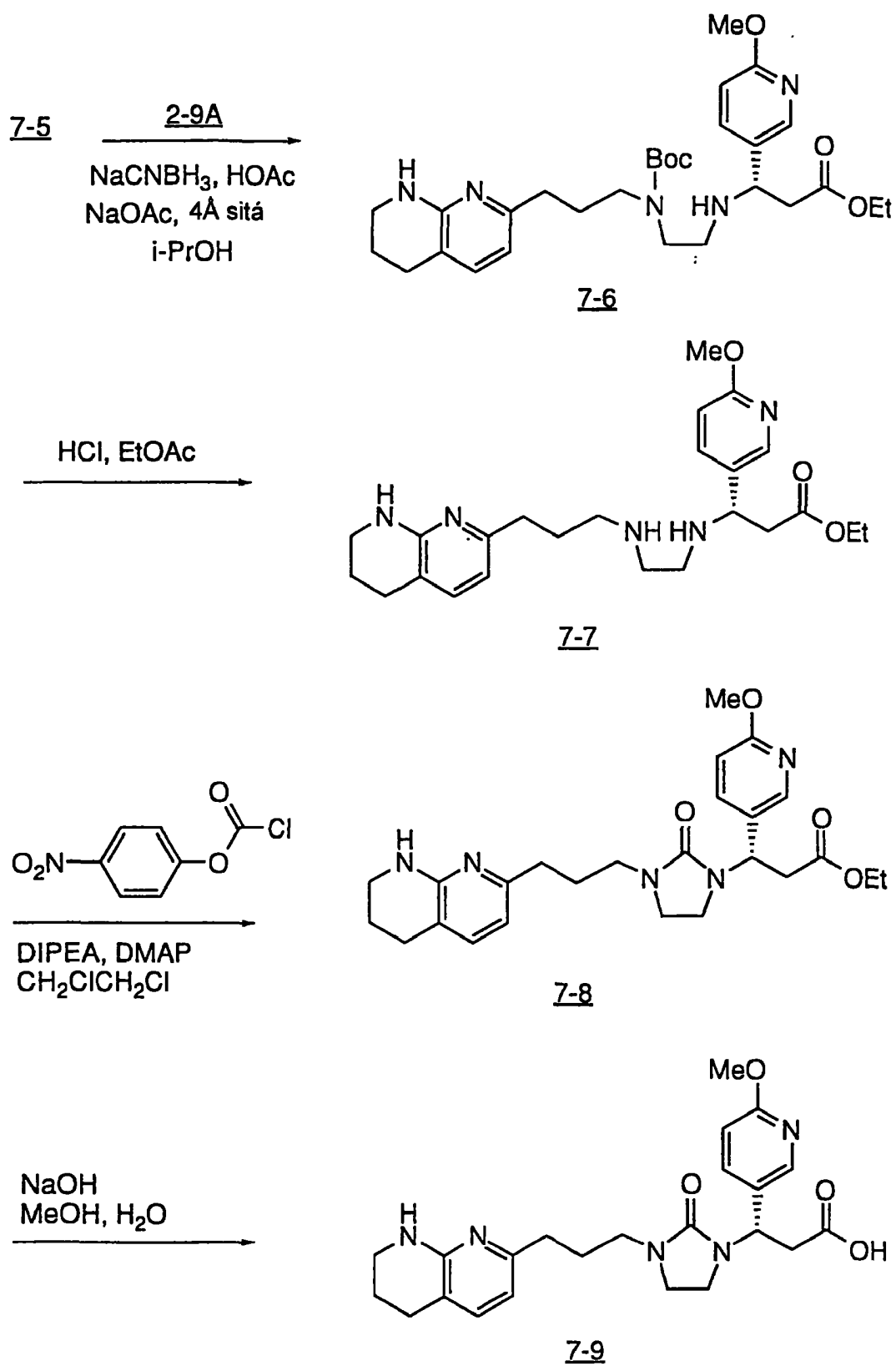


Schéma 7 - pokračovanie



5-Bróm-2-metoxypyridín (zlúčenina 7-2)

Do roztoku KOH (4,2 g, 0,075 molu) vo vode (750 ml) sa pridal 2-metoxypyridín 7-1 (16,4 g, 0,15 molu); potom sa po kvapkách pridával bróm (24 g, 0,15 molu) v 1 M vodnom roztoku KBr (750 ml); výsledný roztok sa 5 hodín miešal pri teplote miestnosti. Potom sa pridal tuhý hydrogenuhličitan sodný až do zásaditej reakcie a roztok sa extrahoval chloroformom (3 x 500 ml). Organická vrstva sa premyla 10 % NaHSO₃, potom roztokom soli, sušila nad bezvodým síranom sodným, filtrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Získala sa tmavá olejovitá látka, ktorá obsahovala prevážne vyžadovanú zlúčeninu 7-2; použila sa bez ďalšej úpravy v ďalšom reakčnom kroku.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 6,66 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,20 (1H, d).

Etyl 3-(6-metoxypyridín-3-yl)akrylát (zlúčenina 7-3)

Roztok 5-bróm-2-metoxypyridínu 7-2 (74,3 g, 0,4 molu), etylakrylátu (150 ml, 1,4 molu), trietylamínu (150 ml, 1,08 molu), octanu paladnatého (10 g, 0,045 molu) a tri-*o*-tolylfosfinu (20 g, 0,066 molu) v 100 ml acetonitrilu sa 10 minút odplyňoval pomocou argónu. Zmes sa potom 12 hodín zahrievala na 90 °C. Prchavé zložky sa potom odstránili vo vákuu. Pridal sa toluén (300 ml) a zmes sa opäť skoncentrovala. Pridal sa dietyléter (300 ml) a zmes sa filtrovala vrstvou silikagélu a eluovala 800 ml dietyléteru. Po odstránení dietyléteru sa zvyšok chromatografoval na silikagéli s použitím EtOAc/hexánu 1:19, potom 1:14 a nakoniec 1:19 ako elučným činidlom. Získala sa zlúčenina 7-3 vo forme žltej tuhej látky.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,34 (3H, t), 3,97 (3H, s), 4,26 (2H, q), 6,34 (1H, d), 6,76 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 8,27 (1H, d).

Etylester *N*-benzyl-(*R*)-α-metylbenzyl-3(*S*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-β-alanínu (zlúčenina 7-4)

Do roztoku *N*-benzyl-(*R*)-α-metylbenzylamínu (97,5 g, 462 milimolov) v THF (750 ml) sa pri 0 °C pridalo *n*-butyllítium (2,5 M roztok v hexáne; 178,5 ml, 446 milimolov). Tmavofialový roztok sa 20 minút miešal pri 0 °C, ochladil na –78 °C a v priebehu 60 minút sa pridal ester 7-3 v THF (250 ml). Výsledný roztok sa hodinu

miešal pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom sa kanylou priviedol do nasýteného roztoku NH_4Cl a extrahoval EtOAc, premyl vodou, potom roztokom soli, sušil a skoncentroval vo vákuu; získala sa olejovitá látka. Stĺpcovou chromatografiou (silikagél, hexán/EtOAc 9:1, potom 4:1) sa získala zlúčenina 7-4 vo forme olejovitej látky, znečistenej *N*-benzyl-(*R*)- α -metylbenzylamínom. Olejovitý produkt sa rozmiešal v 5 % HOAc vo vode a extrahoval dietyléterom (4 x). Organické vrstvy sa sušili nad síranom horečnatým a odstránením rozpúšťadla sa získala zlúčenina 7-4.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,08 (3H, t), 1,27 (3H, d), 2,52 (1H, dd), 2,62 (1H, dd), 3,66 (1H, d), 3,70 (1H, d), 3,93 (1H, s), 3,95 (2H, m), 4,41 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 7,15 až 7,45 (10H, m), 7,64 (1H, dd), 8,15 (1H, d).

Etylester 3(*S*)-(6-metoxypyridín-3-yl)- β -alanínu (zlúčenina 7-5)

Do odplyneného (argón) roztoku esteru 7-4 (70 g) v EtOH (250 ml), HOAc (25 ml) a vody (2 ml) sa pridal 20 % hydroxid paladnatý na uhlí. Zmes sa potom 24 hodín miešala pod tlakom vodíka. Po filtrácii celitom (premývané s EtOAc) sa rozpúšťadlo odstránilo vo vákuu, čím sa získala voskovitá látka. Táto sa rozpustila v 200 ml vody a extrahovala dietyléterom (2 x 200 ml). Do vodnej vrstvy sa potom pridal tuhý K_2CO_3 až do úplného nasýtenia a zmes sa extrahovala EtOAc (4 x 200 ml). Spojené extrakty sa sušili nad síranom horečnatým, rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina 7-5 vo forme olejovitej látky, ktorá v mrazničke stuhla.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t), 2,61 (4H, dd), 2,68 (1H, dd), 3,92 (3H, s), 4,15 (2H, q), 4,41 (1H, dd), 6,93 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,13 (1H, d).

Etylester kyseliny 3(*S*)-(2-{*tert*-butoxykarbonyl-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-amino}-etylamin)-3-(2-metoxypyridín-5-yl)propiónovej (zlúčenina 7-6)

Do roztoku amínu 7-5 (6,85 g, 30,5 milimolu) v 2-propanole (300 ml) sa pri teplote miestnosti pridala kyselina octová (1,75 ml, 30,5 milimolov), NaOAc (24,6 g, 0,3 molu) a 4Å-molekulové sito (5 g). Pridal sa aldehyd 2-9A (8,1 g, 24,3 milimolov) v 2-propanole (150 ml), zmes sa 15 minút miešala, potom sa ochladila na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a v jednej dávke sa pridal NaCNBH_3 (5,66 g, 90 milimolov). Výsledná zmes sa nechala zohriať na teplotu miestnosti a 16 hodín sa miešala; potom sa filtrovala celitom. Po

odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa odparok zmiešal s 10 % vodným roztokom KHSO_4 a po 30 minútach sa zalkalizoval tuhým K_2CO_3 (na pH približne 10) a extrahovala 3 x 200 ml EtOAc. Vrstvy EtOAc sa spojili a premyli roztokom soli, sušili (Na_2SO_4) a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získal olejovitý zvyšok. Stĺpcovou chromatografiou (silikagél, 5 % MeOH v CHCl_3) sa získala zlúčenina 7-6 vo forme olejovitej látky, znečistenej ~7 % β -alanínu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t), 1,42 (9H, s), 1,7 až 2 (4H, široký m), 2,5 až 2,8 (8H, m), 3,2 (4H, m), 3,42 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,06 (2H, q), 5,0 až 5,4 (1H, široký s), 6,36 (1H, široký s), 6,72 (1H, d), 7,12 (1H, široký s), 7,58 (1H, dd), 8,07 (1H, d).

Etylester kyseliny 3(S)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propylamino]-etylaminó}-propiónovej (zlúčenina 7-7)

Do roztoku esteru 7-6 (14,1 g, 26 milimolov) v EtOAc (350 ml), chladeného na -20°C sa privádzal 10 minút plynný chlorovodík; nádoba sa potom uzavrela a reakčná zmes sa 1,5 hodiny miešala pri 0°C . Prchavé zložky sa odstránili vo vákuu, zvyšok sa rozmiešal v 150 ml vody, pH zmesi sa upravilo na hodnotu ~10 tuhým K_2CO_3 . Zmes sa extrahovala EtOAc (3 x 150 ml), premyla roztokom soli, sušila (Na_2SO_4) a skoncentrovala, čím sa získala olejovitá látka. Stĺpcovou chromatografiou (silikagél, 5 % MeOH v CHCl_3) sa získal β -alanín 7-5; ďalšou elúciou s 5 % MeOH v CHCl_3 , nasýtenom NH_3 sa získala zlúčenina 7-7 vo forme viskózne olejovitej látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t), 1,8 až 1,95 (4H, m), 2,5 až 2,8 (12H, m), 3,39 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,09 (2H, q), 5,01 (1H, široký s), 6,34 (1H, d), 6,72 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 8,07 (1H, d).

Etylester kyseliny 3(S)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónovej (zlúčenina 7-8)

Do roztoku diamínu 7-7 (8,03 g, 18,2 milimolov), DIPEA (9,5 ml, 54,6 milimolov) a DMAP (250 mg) v 1,2-dichlóretáne (150 ml), ochladeného na -20°C sa po kvapkách pridával *p*-nitrofenylchlórmravčan (3,85 g, 19,1 milimolov) v 1,2-

dichlóretáne (25 ml) tak, aby vnútorná teplota zmesi ostávala pod $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výsledná zmes sa potom nechala zohriať na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, miešala sa pri tejto teplote 45 minút, potom sa zahrievala 4 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom. Po ochladení sa odstránilo rozpúšťadlo vo vákuu, zvyšok sa rozmiešal v EtAOc a postupne premyl 10 % roztokom uhličitanu draselného (6 x 150 ml) a roztokom soli. Vrstva EtOAc sa sušila (Na_2SO_4) a skoncentrovala vo vákuu. Získala sa olejovitá látka (6,27 g). Stĺpcovou chromatografiou (silikagél, 5 % EtOH v CH_2Cl_2) sa získala zlúčenina 7-8 vo forme olejovitej látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t), 1,8 až 1,95 (4H, m), 2,52 (2H, dd), 2,68 (1H, dd), 2,9 až 3,1 (3H, m), 3,15 až 3,3 (5H, m), 3,39 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,11 (2H, q), 4,8 (1H, široký s), 5,42 (1H, t), 6,34 (1H, d), 6,72 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,60 (1H, dd), 8,08 (1H, d).

Kyselina 3(S)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová (zlúčenina 7-9)

Do roztoku esteru 7-8 (3,48 g, 7,4 milimolu) v MeOH (50 ml) a vode (30 ml) sa pri teplote miestnosti pridal vodný roztok NaOH ($c_{\text{NaOH}} = 1\text{ mol.dm}^{-3}$, 22,3 ml, 22,3 milimolov) a zmes sa 16 hodín miešala. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa zvyšok rozmiešal v 25 ml HCl ($c_{\text{HCl}} = 1\text{ mol.dm}^{-3}$) a rozpúšťadlo sa opäť odstránilo. Stĺpcovou chromatografiou zvyšku (silikagél, EtOAc/EtOH/vodný $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 20:10:1:1) sa získala gumovitá látka, ktorá sa vykryštalizovala z minimálneho množstva vody a oddelila filtráciou; získala sa tak zlúčenina 7-9 vo forme bielej tuhej látky.

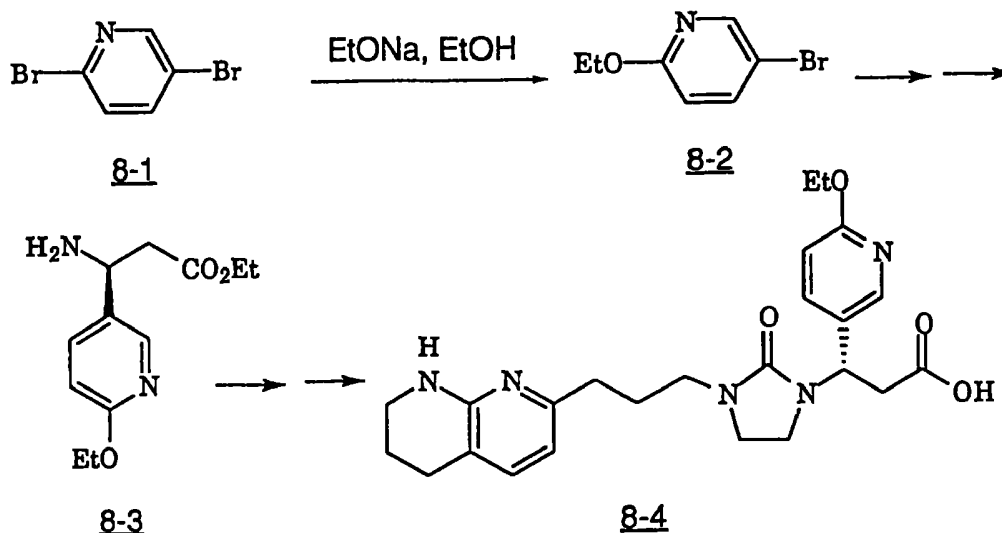
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 1,75 až 2,1 (4H, m), 2,55 až 3,1 (8H, m), 3,28 (1H, q), 3,3 (1H, m), 3,4 až 3,55 (3H, m), 3,63 (1H, q), 3,85 (3H, s), 5,47 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,68 (1H, d), 8,09 (1H, d).

V ďalšom uskutočnení sa pripravil *R*-enantiomér, to znamená 3(*R*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, náhradou *N*-benzyl-(*S*)- α -metylbenzylamínu *N*-benzyl-(*R*)- α -metylbenzylamínom pri príprave medziproduktu 7-4.

V ešte ďalšom uskutočnení sa pripravil racemát, to znamená 3-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-

imidazolidín-1-yl]-propiónová kyselina, náhradou *N*-benzyl-(*R*)- α -metylbenzylamínu racemickým *N*-benzyl- α -metylbenzylamínu pri príprave medziproduktu 7-4.

Schéma 8



5-Bróm-2-etoxypyridín (zlúčenina 8-2)

Do etanolu (200 ml) sa pridal kovový sodík (4,87 g, 0,212 molu) a zmes sa miešala do úplného rozpustenia sodíka. K roztoku sodíka sa pridal 2,5-dibrómpyridín 8-1 (Aldrich; 10 g, 0,0424 molu) a výsledná zmes sa 16 hodín zahrievala a miešala pri teplote varu pod spätným chladičom. Rozpúšťadlo sa potom odparilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi vodu a EtOAc. Po extrakcii s EtOAc (2 x) sa organická vrstva premyla roztokom soli, sušila (MgSO₄) a skoncentrovala, čím sa získala červenohnedá tuhá látka, ktorá sa bez ďalšej úpravy použila v ďalšom reakčnom kroku.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (3H, t), 4,33 (2H, q), 6,63 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,19 (1H, d).

Etylester 3(*S*)-(6-etoxypyridín-3-yl)- β -alanínu (zlúčenina 8-3)

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny 8-2 obdobným spôsobom, aký sa opisuje pre syntézu 7-5.

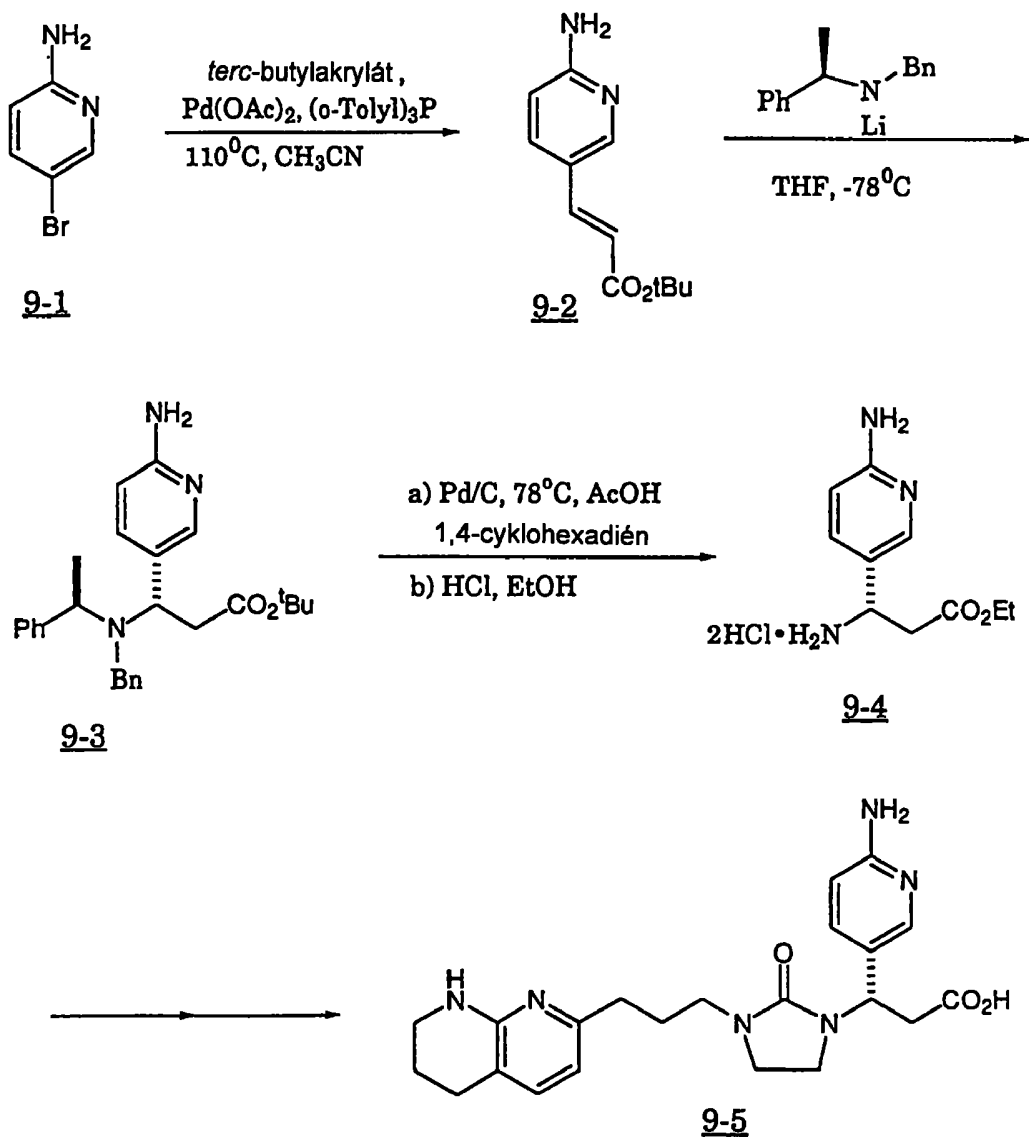
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,25 (3H, t), 1,39 (3H, t), 2,61 (1H, dd), 2,67 (1H, dd), 4,15 (2H, q), 4,34 (2H, q), 4,40 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,11 (1H, d).

3(S)-(6-Etoxypyridín-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl]-propiónová kyselina (zlúčenina 8-4)

V nadpise uvedená zlúčenina 8-4 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 8-3 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 1,37 (3H, t), 1,8 až 2,0 (4H, m), 2,65 (2H, t), 2,82 (2H, t), 2,95 až 3,10 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,23 (2H, dt), 3,46 (2H, m), 3,51 (2H, t), 4,32 (2H, q), 5,41 (1H, t), 6,62 (1H, d), 6,84 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,13 (1H, d).

Schéma 9



tert-Butylester kyseliny 3-(6-amino-pyridín-3-yl)-akrylovej (zlúčenina 9-2)

Zmes 2-amino-5-bróm-pyridínu (9-1) (10 g, 58 milimolov), *tert*-butylakrylátu (50 ml, 344 milimolov), trietylamínu (50 ml, 359 milimolov), tri-*o*-tolylfosfinu (3,0 g, 9,8 milimolov) a Pd(OAc)₂ (1,0 g, 4,5 milimolu) v 150 ml CH₃CN sa 5 minút prebublávala argónom a následne sa 20 hodín zahrieva k varu na teplotu 110 °C pod spätným chladičom. Zmes sa potom ochladila a skoncentrovala. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli (EtOAc/hexán 1:1), čím sa získal vyžadovaný produkt 9-2 vo forme tuhej látky.

R_f (oxid kremičitý, EtOAc/hexán 1:1) = 0,26.

tert-Butylester kyseliny 3(S)-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-[benzyl-(1(*R*)-fenyletyl)-amin]-propiónovej (zlúčenina 9-3)

Do chladného (0 °C) roztoku (*R*)-(+)-*N*-benzyl- α -metylbenzylamínu (4,0 g, 19 milimolov) v 50 ml THF sa v priebehu 5 minút postupne pridalo *n*-butyllítium (11,3 ml, 2,5 M roztok, 28,2 milimolov). Zmes sa 30 minút miešala pri 0 °C a ochladila sa na –78 °C. Postupne sa pridala roztok 9-2 (2,0 g, 9,4 molu) v 20 ml THF. Po 40 minútovom miešaní pri –78 °C sa pri teplote –78 °C do reakčnej zmesi pridala nasýtený roztok NH₄Cl, zmes sa nechala zohriať na teplotu miestnosti a extrahovala sa (3 x) EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli roztokom soli a sušili nad Na₂SO₄. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli (EtOAc/hexán 1:2), čím sa získal vyžadovaný produkt 9-3 vo forme olejovitej látky.

R_f (oxid kremičitý, EtOAc/hexán 1:1) = 0,28.

Dihydrochlorid etylesteru kyseliny 3(S)-amino-3-(6-amino-pyridín-3-yl)-propiónovej (zlúčenina 9-4)

Zmes zlúčeniny 9-3 (0,5 g, 1,2 milimolu) a 10 % Pd/C (0,4 g) v 10 ml AcOH sa prebublávala 5 minút argónom a potom sa zahriala na 78 °C. Postupne sa pridával 1,4-cyklohexadién (2 ml, 21,1 milimolov). Reakčná zmes sa potom 3 hodiny miešala, sfiltrovala celitom. Roztok sa skoncentroval a zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli (EtOAc/MeOH/NH₄OH 1:1:0,04), čím sa získal olejovitý produkt. Olej (1,2 g) sa rozmiešal do 20 ml etanolu a 10 minút sa do roztoku

privádzal plynňý chlorovodík. Zmes sa potom 24 hodín miešala, skoncentrovala, čím sa získal vyžadovaný produkt 9-4 vo forme soli s HCl.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,11 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,18 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,22 až 3,02 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

3(S)-(6-Amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 9-5)

V nadpise uvedená zlúčenina 9-5 sa pripravila vo forme TFA soli zo zlúčenín 2-9A a 9-4 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,38 až 5,30 (., 1H), 3,40 až 3,37 (m, 2H), 3,26 až 3,16 (m, 4H), 3,03 až 2,86 (m, 2H), 2,70 až 2,66 (m, 2H), 2,55 až 2,50 (m, 2H), 2,14 až 2,02 (m, 2H), 1,93 až 1,79 (m, 4H).

Schéma 10

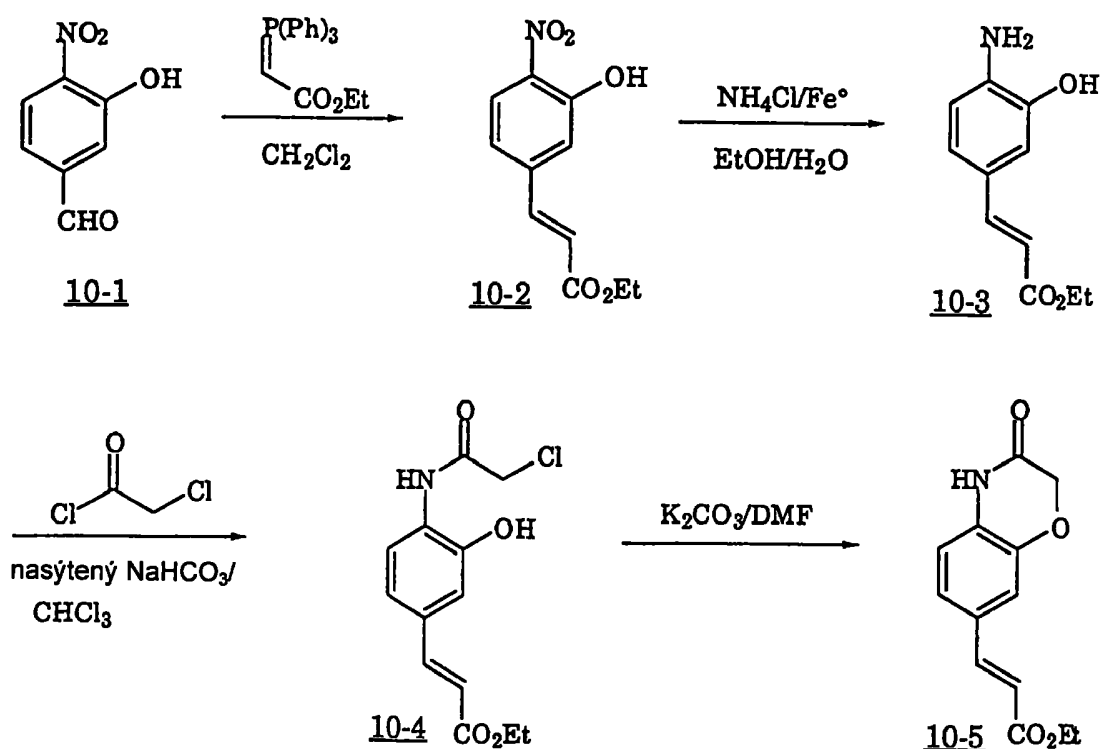
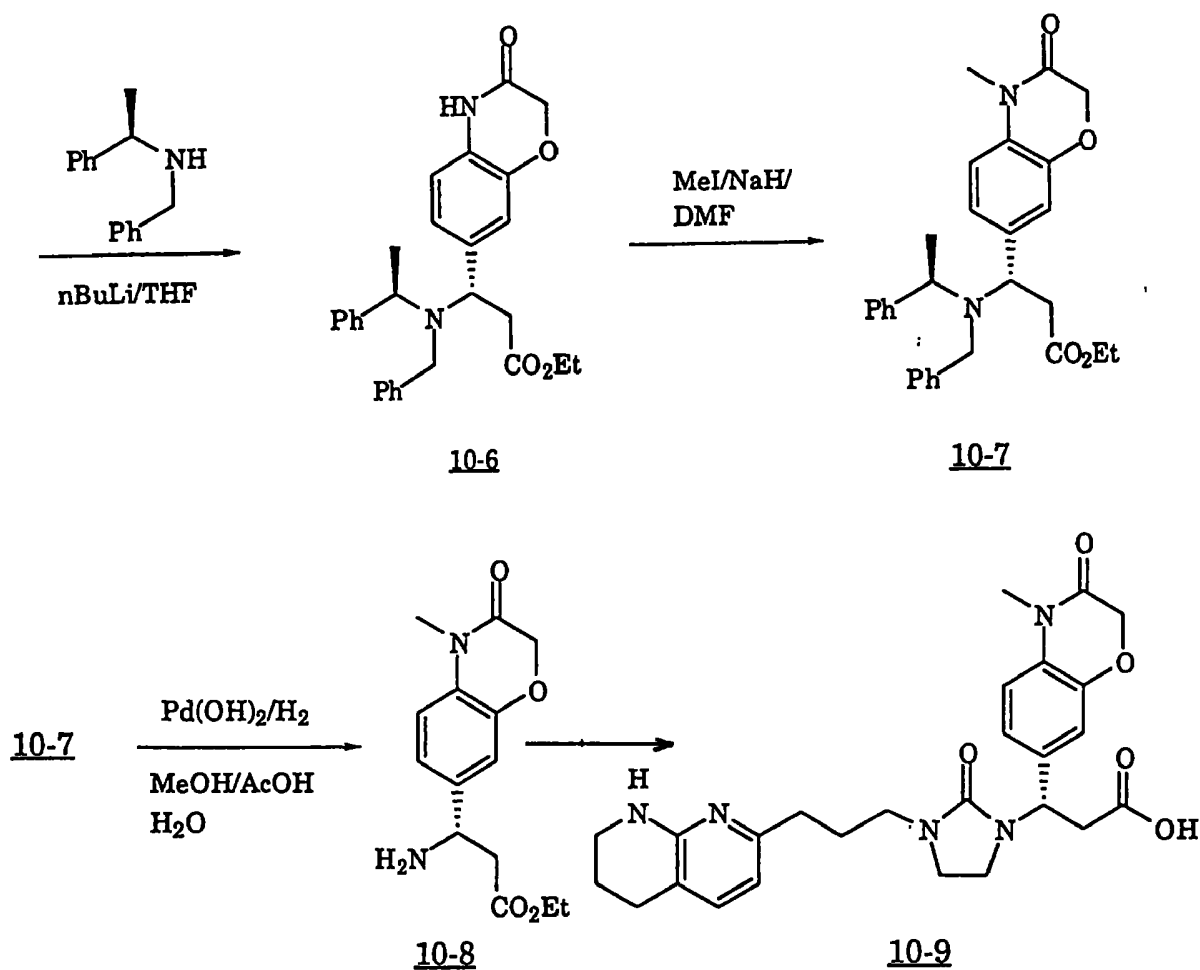


Schéma 10 – pokračovanie



Etylester kyseliny 3-(3-hydroxy-4-nitrofenyl)-akrylovej (zlúčenina 10-2)

Do roztoku aldehydu 10-1 (20,28 g, 132,5 milimolov) v dichlórmétáne (400 ml) sa v priebehu 10 minút pri teplote miestnosti a za stáleho miešania pridal (karbetoxyetylén)trifenylfosforán (46,12 g, 132,5 milimolov). Výsledný oranžový roztok sa 2 hodiny miešal pri teplote miestnosti. Potom sa roztok skoncentroval na jednu štvrtinu pôvodného objemu. Rýchlou chromatografiou (silikagél, EtOAc/hexán 30:70) sa získala v nadpise uvedená zlúčenina 10-2 vo forme svetložltej tuhej látky. TLC $R_f = 0,75$ (EtOAc/hexán 25:75).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,14 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,30 (q, 2H), 1,36 (t, 3H).

Etylester kyseliny 3-(4-amino-3-hydroxyfenyl)-akrylovej (zlúčenina 10-3)

Do suspenzie zlúčeniny 10-2 (4,64 g, 19,6 milimolov), NH_4Cl (524 mg, 9,8 milimolov), EtOH (140 ml) a H_2O (70 ml) sa za miešania pridalo práškové železo (2,72 g, 48,9 milimolov). Výsledná žltá suspenzia sa 1,5 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa potom ešte za horúca filtrovala celitom. Filtrát sa skoncentroval a zvyšok sa rozdelil medzi EtOAc a roztok soli. Vrstvy sa nechali oddeliť a EtOAc vrstva sa sušila bezvodým síranom sodným; acetátová vrstva sa potom skoncentrovala, čím sa získala zlúčenina 10-3, ktorá sa použila bez ďalšej úpravy v nasledujúcom reakčnom kroku.

TLC R_f = 0,2 (EtOAc/hexán 25:75).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,57 (d, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,10 (široký s, 2H), 1,33 (t, 3H).

Etylester kyseliny 3-[4-(2-chlóracetylamo)-3-hydroxyfenyl]-akrylovej (zlúčenina 10-4)

Do roztoku zlúčeniny 10-3 (3,38 g, 16,3 milimolu) v CHCl_3 (80 ml) sa za stáleho miešania pridal nasýtený roztok NaHCO_3 (50 ml); roztok sa potom ochladil na 0 °C. Do dvojfázovej vychladenej zmesi sa po kvapkách pridával roztok chlóracetylchloridu (1,94 g, 24,4 milimolov) v CHCl_3 (30 ml). Po úplnom pridaní sa reakčná zmes hodinu miešala pri 0 °C. Vrstvy sa potom nechali oddeliť a vodná vrstva sa dvakrát extrahovala EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli roztokom soli, sušili (bezvodý síran sodný) a skoncentrovali, čím sa získala zlúčenina 10-4, ktorá sa použila v ďalšom reakčnom kroku bez ďalšieho čistenia.

TLC R_f = 0,4 (EtOAc/hexán 25:75).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10,33 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Etylester kyseliny 3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-akrylovej (zlúčenina 10-5)

Do roztoku zlúčeniny 10-4 (4,28 g, 15,0 milimolov) v DMF (50 ml) sa za miešania pridal uhličitán draselný (4,50 g, 32,6 milimolov). Výsledná suspenzia sa 12 hodín zahrieva na 50 °C; potom sa zmes skoncentrovala. Zvyšok sa rozdelil

medzi nasýtený roztok hydrogenuhlčitanu sodného a EtOAc a dvakrát extrahoval s EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli roztokom soli, sušili nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovali. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (silikagél, EtOAc/hexán 25:75), čím sa získala zlúčenina 10-5 vo forme béžovej tuhej látky.

TLC R_f = 0,5 (EtOAc/hexán 25:75).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,91 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 1,24 (t, 3H).

Etylester kyseliny 3(*R*)-[benzyl-(1-fenyletyl)-amino]-3-(*S*)-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)propiónovej (zlúčenina 10-6)

Do roztoku (*R*)-(+)-*N*-benzyl- α -metylbenzylaminu (5,43 g, 25,7 milimolov) a bezvodého THF (75 ml) sa za miešania pri teplote 0 °C pipetou pridalo butyllítium (10,3 ml, 2,5 M roztok v hexáne, 25,7 milimolov). Fialovočervený roztok sa 15 minút miešal pri 0 °C a potom sa ochladil na –78 °C. Pipetou sa pridal roztok zlúčeniny 10-5 (2,12 g, 8,6 milimolov) v bezvodom THF (50 ml); výsledný hnedý roztok sa 30 minút miešal pri –78 °C. Reakcia v hnedom roztoku sa ukončila pridaním nasýteného roztoku NH₄Cl, zmes sa potom zahriala na teplotu miestnosti a extrahovala (2 x) s Et₂O. Spojené organické vrstvy sa premyli roztokom soli, sušili (Na₂SO₄) a skoncentrovali. Rýchlou chromatografiou (silikagél, EtOAc/hexán 25:75) sa získala zlúčenina 10-6 vo forme bielej peny.

TLC R_f = 0,25 (EtOAc/hexán 25:75).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,89 (s, 1H), 7,32 (m, 10H), 7,10 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,28 (m, 6H).

Etylester kyseliny 3(*R*)-[benzyl-(1-fenyletyl)-amino]-3-(*S*)-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)propiónovej (zlúčenina 10-7)

Do suspenzie NaH (65 mg, 1,6 milimolu) v DMF (5 ml) v ochrannej atmosfére argónu sa za miešania pridal pomocou pipety roztok zlúčeniny 10-6 (650 mg, 1,4 milimolu) v DMF (10 ml), Vzniklý žltý roztok sa 30 minút miešal pri teplote miestnosti. Pridal sa jódmétán (0,5 ml, 8,0 milimolov) a reakčná zmes sa pri teplote

miešala ďalších 30 minút. Reakcia sa ukončila nasýteným roztokom NaHCO_3 . Vodná vrstva sa extrahovala trikrát dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa premyli roztokom soli, sušili (Na_2SO_4) a skoncentrovali. Rýchlou chromatografiou (silikagél, EtOAc/hexán 25:75) sa získala zlúčenina 10-7 vo forme čirej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,6 (EtOAc/hexán 25:75).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (m, 10H), 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 1,26 (m, 6H).

Etylester kyseliny 3(S)-amino-3-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)propiónovej (zlúčenina 10-8)

Do roztoku zlúčeniny 10-7 (581 mg, 1,2 milimolu), MeOH (10 ml), AcOH (1,0 ml) a H_2O (0,3 ml) sa po 5 minútovom odplynení pomocou argónu následne za stáleho miešania pridal hydroxid paladnatý (581 mg) a reakčná zmes sa udržiavala 2,5 hodiny pod tlakom vodíka (0,1 MPa). Reakčná zmes sa zriedila EtOAc a filtrovala celitom. Skoncentrovaním filtrátu sa získala zlúčenina 10-8 vo forme čirej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,3 (MeOH/ CH_2Cl_2 5:95).

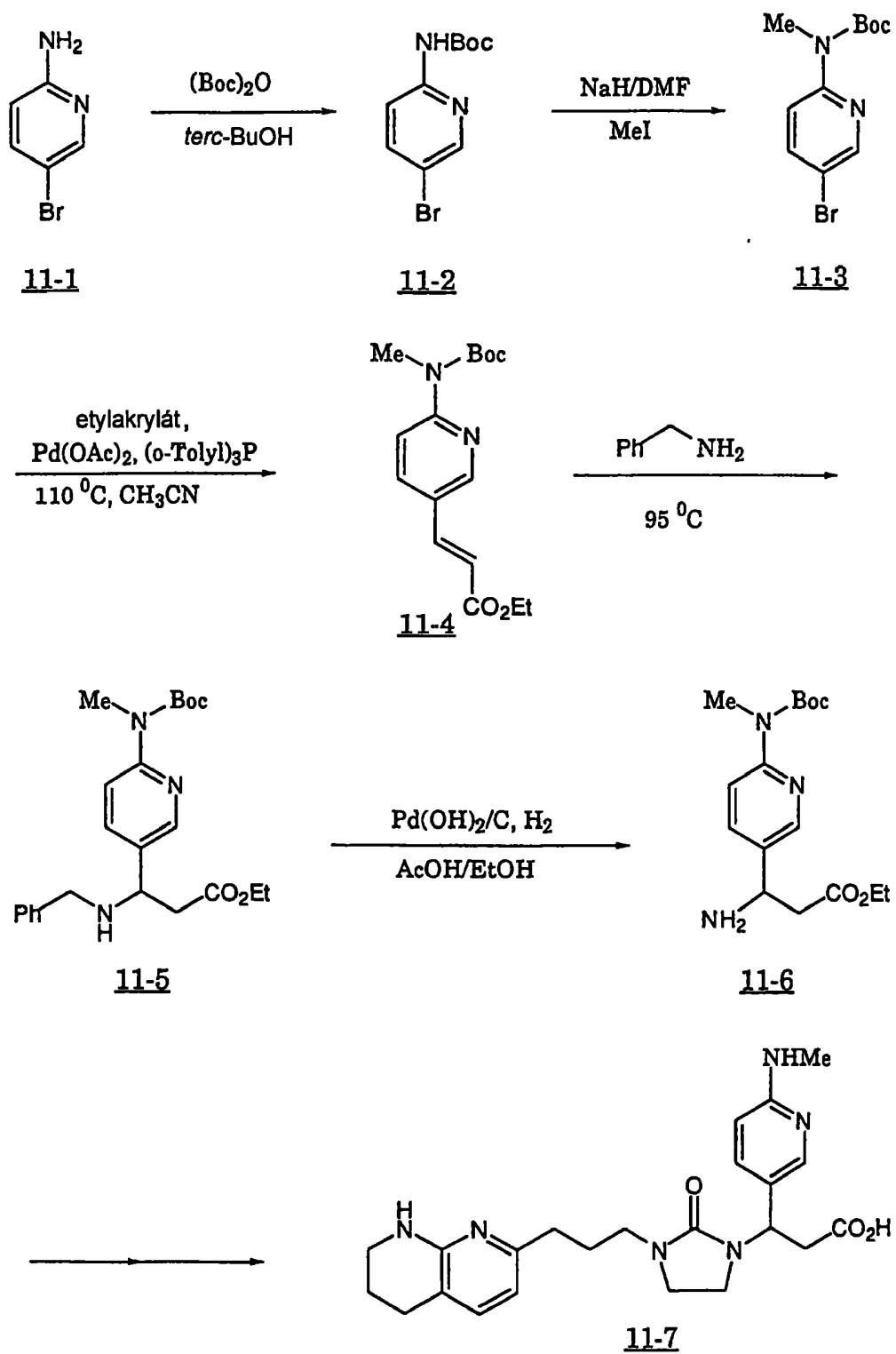
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,06 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,37 (b, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

3-(S)-(4-Metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 10-9)

V nadpise uvedená zlúčenina 10-9 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 10-8 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7,83 (široký s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,3 až 2,8 (m, 10H), 3,25 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

Schéma 11



2-*tert*-Butoxykarbonylamino-5-aminopyridín (zlúčenina 11-2)

Roztok 2-amino-4-brómpyridínu 11-1 (10,1 g, 58,4 milimolov) v 150 ml roztopeného *t*-BuOH sa zmiešal s di-*tert*-butyl-dikarbonátom (14,0 g, 64,2 milimolov). Potom sa roztok 12 hodín miešal a po ukončení miešania sa rozpúšťadlo odparilo. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou s použitím silikagélu (CHCl₃/hexán 5:1), čím sa získal vyžadovaný produkt 11-2 vo forme tuhej látky.

TLC R_f = 0,56 (oxid kremičitý, 100 % CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (široký s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 1,55 (s, 9H).

2-(*tert*-Butoxykarbonyl-metyl-amino)-5-aminopyridín (zlúčenina 11-3)

Do roztoku zlúčeniny 11-2 (6,0 g, 22,0 milimolov) v 50 ml DMF sa pri 0 °C postupne pridal NaH. Zmes sa 40 minút miešala a potom sa v jednej dávke pridal CH₃I (3,4 g, 24,0 milimolov). Reakčná zmes sa 5 hodín miešala, pridalo sa 300 ml vody a zmes sa trikrát extrahovala etyléterom. Spojené organické vrstvy sa premyli roztokom soli a sušili nad Na₂SO₄. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok čistil rýchlou chromatografiou s použitím silikagélu (CHCl₃/hexán 6:1), čím sa získal vyžadovaný produkt 11-3 vo forme tuhej látky.

TLC R_f = 0,40 (oxid kremičitý, 100 % CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (dd, 1H), 7,68 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etylester kyseliny 3-[6-(*tert*-butoxykarbonyl-metyl-amino)-pyridín-3-yl]-akrylovej (zlúčenina 11-4)

Zmes zlúčeniny 11-3 (6,0 g, 20,9 milimolov), etylakrylátu (6,3 ml, 62,7 milimolov), trietylamínu (17 ml, 125,5 milimolov), tri-*o*-tolylfosfinu (1,3 g, 6,2 milimolov) a Pd(OAc)₂ (0,5 g, 2,1 milimolu) v 50 ml CH₃CN sa 5 minút prebublávala argónom a následne sa 20 hodín zahrievala na teplotu varu (110 °C) pod spätným chladičom. Zmes sa potom ochladila a skoncentrovala. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou s použitím silikagélu (EtOAc/hexán 1:3), čím sa získal vyžadovaný produkt 11-4 vo forme olejovitej látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,47 (šíroký s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,34 (t, 3H).

Etylester kyseliny 3-benzylamino-3-[6-(*tert*-butoxykarbonyl-metyl-amino)-pyridín-3-yl]-propiónovej (zlúčenina 11-5)

Zmes zlúčeniny 11-4 (1,7 g, 5,6 milimolov) a benzylamínu (8 ml, 73,2 milimolov) sa zahrieva 24 hodín v utesnenej rúrke na 95 °C. Surová zmes sa čistila rýchlou chromatografiou s použitím silikagélu (EtOAc/hexán 1:3 až 1:1), čím sa získal vyžadovaný produkt 11-5 vo forme olejovitej látky.

TLC R_f = 0,63 (EtOAc/hexán 1:1).

Etylester kyseliny 3-amino-3-[6-(*tert*-butoxykarbonyl-metyl-amino)-pyridín-3-yl]-propiónovej (zlúčenina 11-6)

Zmes zlúčeniny 11-5 (1,5 g, 3,6 milimolu), 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,3 g), AcOH (5,5 ml) a EtOH (50 ml) sa zbavila rozpustených plynov trojnásobným prebublávaním argónom s použitím vákua. Potom sa reakčná zmes miešala 16 hodín v hydrogenačných podmienkach; po ukončení hydrogenácie sa filtrovala cez celit. Odparením rozpúšťadla sa získal vyžadovaný produkt 11-6 vo forme soli – octanu.

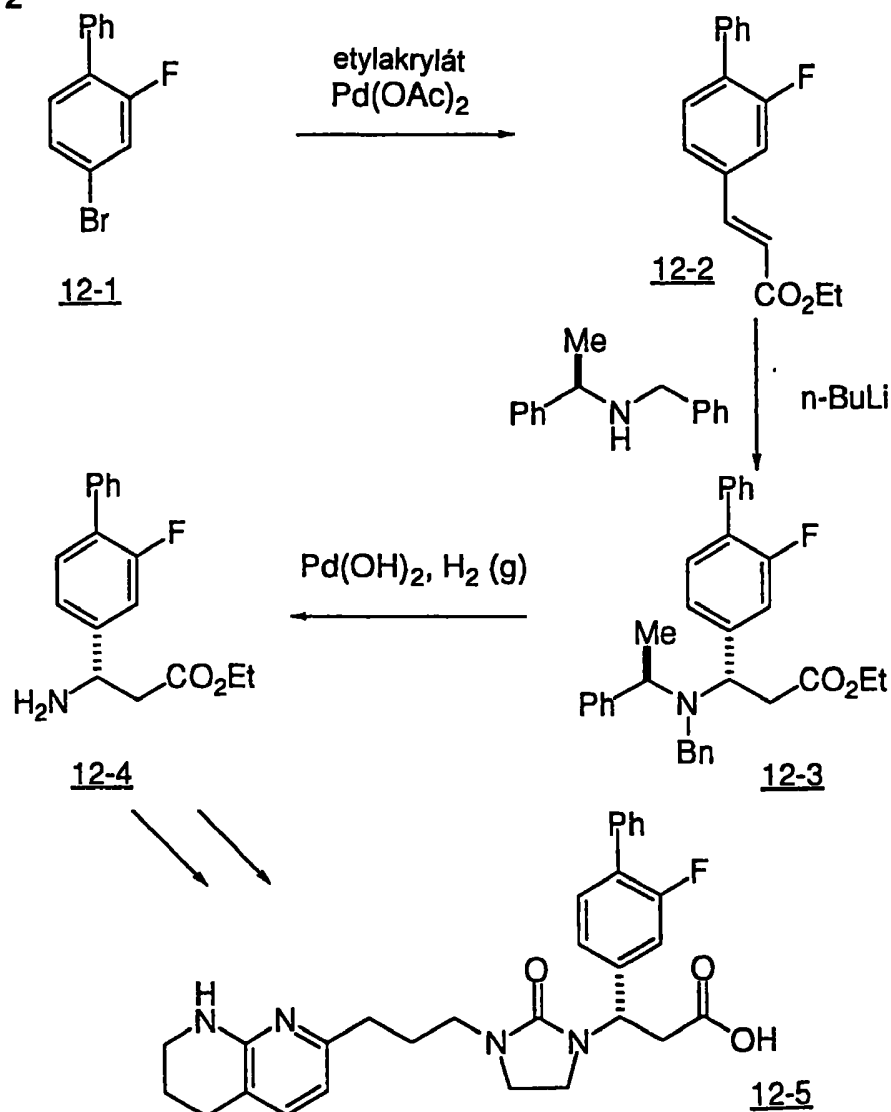
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,38 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 1,25 (t, 3H).

3-(6-Metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 11-7)

V nadpise uvedená zlúčenina 11-7 sa pripravila vo forme TFA soli zo zlúčenín 2-9A a 11-6 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,92 (dd, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,51 až 3,36 (m, 5H), 3,05 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,98 až 1,84 (m, 4H).

Schéma 12



Etylester kyseliny 3-(2-fluór-bifeny-4-yl)-akrylovej (zlúčenina 12-2)

Roztok 2-fluór-4-brómbifenyly 12-1 (7,5 g, 31,8 milimolu), etylakrylátu (4,3 ml), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,714 g, 3,2 milimolu), tri-*o*-tolylfosfinu (1,94 g, 1,5 milimolu), a trietylaminu (12 ml) sa 12 hodín zahrieval v uzavretej trubici na 100 °C. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti a po zriedení dichlórmetánom (40 ml) sa organický roztok premyl 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej (20 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom soli (20 ml). Organický roztok sa sušil nad bezvodým síranom horečnatým, filtroval a skoncentroval. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (hexán/EtOAc 95:5 až 90:10), čím sa získal akrylátový ester 12-2 vo forme bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,44 (10 % etylacetát v hexáne).

Etylester kyseliny 3-[benzyl-(1(*R*)-fenyletyl)-amino]-3-(2-fluór-bifenyl-4-yl)-propiónovej (zlúčenina 12-3)

Roztok (*R*)-(+)-*N*-benzyl- α -metylbenzylamínu (8,9 ml, 42,6 milimolov) v THF (100 ml) sa chladil na 0 °C a pridalo sa *n*-butyllítium (26,6 ml, 1,6 M roztok v hexáne; 42,6 milimolov). Po 10 minútovom miešaní sa purpurový roztok ochladil na –78 °C a zmiešal sa s roztokom esteru 12-2 (5,76 g, 21,3 milimolu) v THF (10 ml). Po 20 minútovom miešaní sa reakcia zastavila pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho (5 ml). Potom sa chladiaci kúpeľ odložil. Reakčná zmes sa zriedila Et₂O (100 ml), premyla 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej (50 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), 5 % vodným roztokom kyseliny octovej (30 ml), 10 % vodným roztokom uhličitanu draselného (50 ml) a roztokom soli (50 ml). Éterový roztok sa sušil nad bezvodým síranom horečnatým, filtroval a skoncentroval. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (hexán/EtOAc 90:10), čím sa získal adukt 12-3.

TLC R_f = 0,48 (10 % etylacetát v hexáne).

Etylester kyseliny 3-amino-3-(2-fluór-bifenyl-4-yl)-propiónovej (zlúčenina 12-4)

Roztok dibenzylamínu 12-3 (5,65 g, 11,75 milimolov) v EtOH/HOAc (90/10 ml) sa prebublal argónom a pridala sa hydroxid paladnatý (3 g) a zmes sa 12 hodín hydrogenovala pod tlakom vodíka (0,1 MPa). Po 24 hodinách, 48 hodinách a 144 hodinách sa pridali ďalšie dávky (po 2,5 g) Pd(OH)₂. Potom sa reakčná zmes prebublala argónom, filtrovala celitom a filtrát sa zmiešal s vodným roztokom HCl (pH = 1). Vodný roztok sa premyl EtOAc, neutralizoval nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a extrahoval s EtOAc (3 x 30 ml). Spojené organické roztoky sa premyli roztokom soli, sušili nad MgSO₄, filtrovali a skoncentrovali, čím sa získal vyžadovaný produkt 12-4.

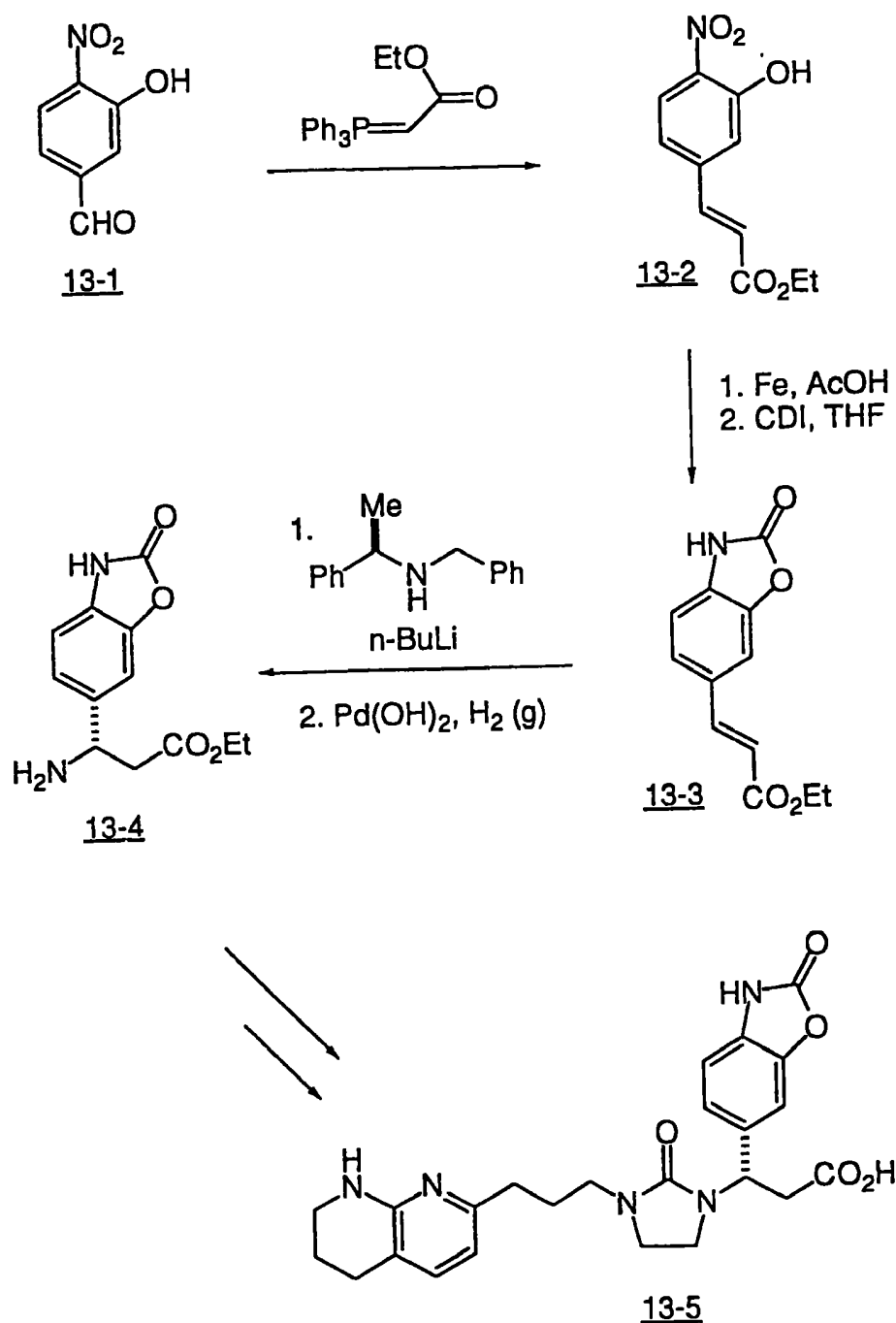
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 7,41 (m, 8H), 4,10 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,18 (m, 3H) ppm.

3(*S*)-(2-Fluór-bifenyl-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 12-5)

V nadpise uvedená zlúčenina 12-5 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 12-4 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,49 (m, 9H), 6,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,31 (m, 9H), 2,83 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,97 (m, 4H) ppm.

Schéma 13



Etylester kyseliny 3-(3-hydroxy-4-nitro-fenyl)akrylovej (zlúčenina 13-2)

Do roztoku aldehydu 13-1 (15,0 g, 98,0 milimolov) v dichlórmétáne (300 ml) sa pomaly pridával karboetoxymetyléntrifenylfosforán (34,1 g, 98,0 milimolov). Oranžový roztok sa 12 hodín miešal pri teplote miestnosti. Roztok sa skoncentroval do pastovitej konzistencie a čistil rýchlou chromatografiou (10 % EtOAc v CH₂Cl₂), čím sa získala zlúčenina 13-2 vo forme žltej tuhej látky.

TLC R_f = 0,51 (30 % etylacetát v hexáne).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H) ppm.

Etylester kyseliny 3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-akrylovej (zlúčenina 13-3)

Do roztoku nitrofenolu 13-2 (12,0 g, 57,4 milimolov) v teplom (70 °C) roztoku AcOH/H₂O (200 ml) sa pridalo práškové železo (9,61 g, 172,2 milimolov). Hnedá heterogénna zmes sa 30 minút miešala pri teplote 70 až 80 °C. Potom sa zmes filtrovala celitom, vrstva celitu sa premyla EtOAc (2 x 200 ml). Filtrát sa starostlivo neutralizoval nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (3 x 100 ml). Roztok sa sušil nad MgSO₄, filtroval a skoncentroval. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (5 % MeOH v CH₂Cl₂), čím sa získala oranžová tuhá látka (9,6 g, 81 % teoretického výťažku). Časť tohto produktu (4,5 g, 21,7 milimolov) sa rozpustila v THF (150ml) a zmiešala s 1,1-karbonyldiimidazolom (3,87 g, 23,8 milimolov) ; roztok sa 24 hodín miešal pri teplote miestnosti. Potom sa roztok zriedil EtOAc (100 ml), premyl 10 % kyselinou chlorovodíkovou (50 ml) a roztokom soli (50 ml). Roztok sa sušil nad MgSO₄, filtroval a skoncentroval. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (5 % MeOH v CH₂Cl₂), čím sa získala zlúčenina 13-3 vo forme žltej tuhej látky.

TLC R_f = 0,49 (5 % MeOH v CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Etyl ester kyseliny 3(S)-amino-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionovej (zlúčenina 13-4)

Do roztoku (*R*)-(+)-*N*-benzyl- α -metylbenzylamínu (4,08 g, 19,3 milimolov) v THF (120 ml) sa pri 0 °C pridalo *n*-BuLi (7,72 ml, 2,5 M roztok v hexáne). Výsledný roztok sa 30 hodín miešal pri 0 °C a potom sa ochladil na –78 °C. Pridal sa roztok akrylátu 13-3 (1,5 g, 6,43 milimolov) v THF (20 ml). Po 15 minútovom miešaní pri –78 °C sa pridala nasýtený vodný roztok NH₄Cl (25 ml) a chladiaci kúpeľ sa odložil. Zmes sa nechala zahriať na teplotu miestnosti a extrahovala Et₂O (2 x 40 ml). Spojené organické extrakty sa premyli roztokom soli (30 ml), sušili nad MgSO₄, filtrovali a skoncentrovali. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (30 % etylacetát v hexáne), čím sa získalo 2,74 g β -aminoesteru vo forme žltej olejovitej látky. Aminoester sa rozpustil v EtOH/H₂O/AcOH (54 ml/4,8 ml/1,2 ml), roztok sa odplynul pomocou argónu a pridala sa hydroxid paladnatý (2,74 g). Zmes sa udržiavala pod tlakom vodíka (0,1 MPa). Po 18 hodinovom miešaní sa zmes zriedila EtOAc a filtrovala celitom. Filtrát sa skoncentroval, čím sa získal ester 13-4 vo forme takmer bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,10 (5 % MeOH v CH₂Cl₂).

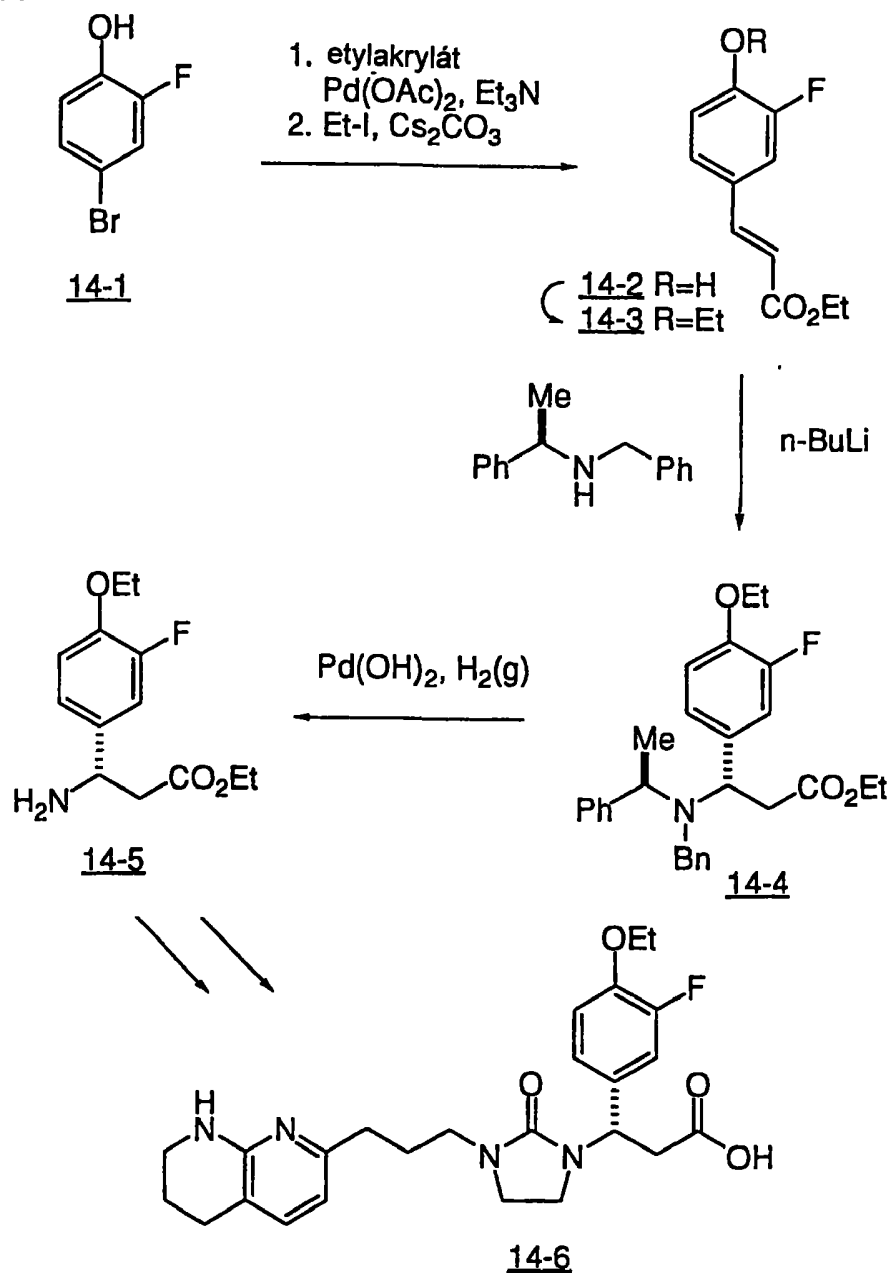
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 7,34 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 1,2 Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

3(S)-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl}-propionová kyselina (zlúčenina 13-5)

V nadpise uvedená zlúčenina 13-5 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 13-4 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 3,30 (m, 9H), 2,82 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,96 (m, 6H) ppm.

Schéma 14



Etylster kyseliny 3-(4-hydroxy-3-fluórfenyl)-akrylovej (zlúčenina 14-2)

Roztok 2-fluór-4-brómfenolu 14-1 (50 g, 261,8 milimolov), etylakrylátu (34 ml), octanu paladnatého (2,5 g), tri-*o*-tolylfosfinu (5 g) a trietylaminu (83 ml) sa 12 hodín zahrieval v uzavretej rúrke na 100 °C. Potom sa reakčná zmes ochladila na teplotu miestnosti a zriedila dichlórmetánom (100 ml). Organický roztok sa premyl 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej (40 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, a roztokom soli (40 ml). Organický roztok sa sušil nad MgSO_4 , filtroval a skoncentroval. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (50:50

hexán/EtOAc až 100 % EtOAc), čím sa získala akrylová kyselina 14-2 vo forme bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,45 (50 % etylacetátu v hexáne).

Etylester kyseliny 3-[benzyl-(1(*R*)-fenyletyl)-amino]-3-(4-etoxy-3-fluórfenyl)-propiónovej (zlúčenina 14-4)

Do roztoku zlúčeniny 14-2 (49,25 g, 234,5 milimolov) v DMF (600 ml) sa za miešania pridal uhličitán cézny (84,1 g, 257,9 milimolov) a etyljódid (18,8 g, 234,5 milimolov). Po 12 hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zriedila EtOAc (1 liter) a premyla vodou (6 x 300 ml), 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej (200 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a roztokom soli (300 ml). Organický roztok sa sušil nad MgSO₄, filtroval a skoncentroval, čím sa získalo 52,9 g (95 % teoretického výťažku) produktu 14-3 vo forme oranžovej olejovitej látky, ktorá časom kryštalizovala. Ochladený roztok (0 °C) (*R*)-(+)-*N*-benzyl- α -metylbenzylamínu (71 ml, 339,4 milimolov) v THF (650 ml) sa zmiešal s *n*-BuLi (212 ml 1,6 M roztoku v hexáne, 339,4 milimolov). Po 10 minútovom miešaní sa purpurový roztok vychladil na -78 °C a zmiešal sa s roztokom esteru 14-3 (53,8 g, 226,3 milimolov) v THF (100 ml). Po 20 minútovom miešaní sa reakcia ukončila pridaním nasýteného vodného roztoku NH₄Cl (50 ml) a chladiaci kúpeľ sa odložil. Reakčná zmes sa potom zriedila Et₂O (1 000 ml), premyla 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej (300 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (300 ml), 5 % vodným roztokom kyseliny octovej (300 ml), 10 % vodným roztokom K₂CO₃ (300 ml) a roztokom soli (200 ml). Roztok sa sušil nad MgSO₄, filtroval a skoncentroval. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (hexán/EtOAc 85:15), čím sa získal adukt 14-4.

TLC R_f = 0,39 (25 % etylacetátu v hexáne).

Etylester kyseliny 3-amino-3-(4-etoxy-3-fluórfenyl)-propiónovej (zlúčenina 14-5)

Roztok dibenzylamínu 14-4 (30,0 g, 66,8 milimolov) v EtOH/HOAc (340/30 ml) sa prebublal argónom a zmiešal s hydroxidom paladnatým (6 g) a nechal sa 12 hodín reagovať pod tlakom (0,1 MPa) vodíka. Po 24 hodinách a po 48 hodinách sa pridali ďalšie dávky Pd(OH)₂ (po 2,5 g). Reakčná zmes sa potom prebublala

argónom, filtrovala celitom. Filtrát sa skoncentroval, čím sa získal vyžadovaný amín 14-5.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,19 (m, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 1,39 (m, 3H), 1,18 (m, 3H) ppm.

3(S)-(4-Etoxy-3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 14-6)

V nadpise uvedená zlúčenina 14-6 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 14-5 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,06 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,48 (m, 6H), 3,15 (m, 1H), 2,78 (m, 6H), 2,55 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm.

Schéma 15

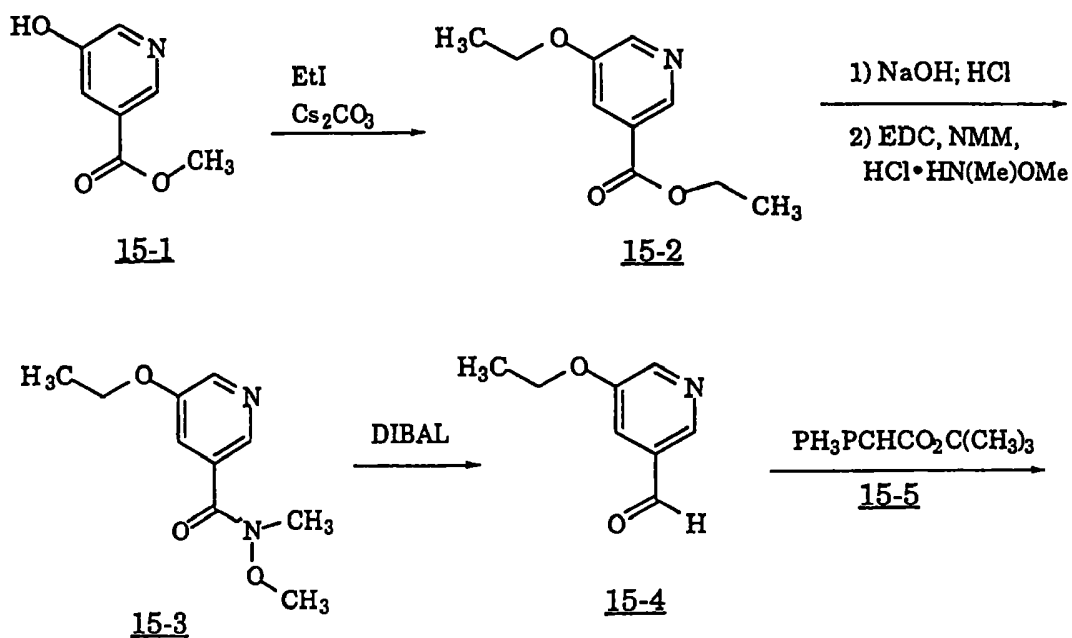
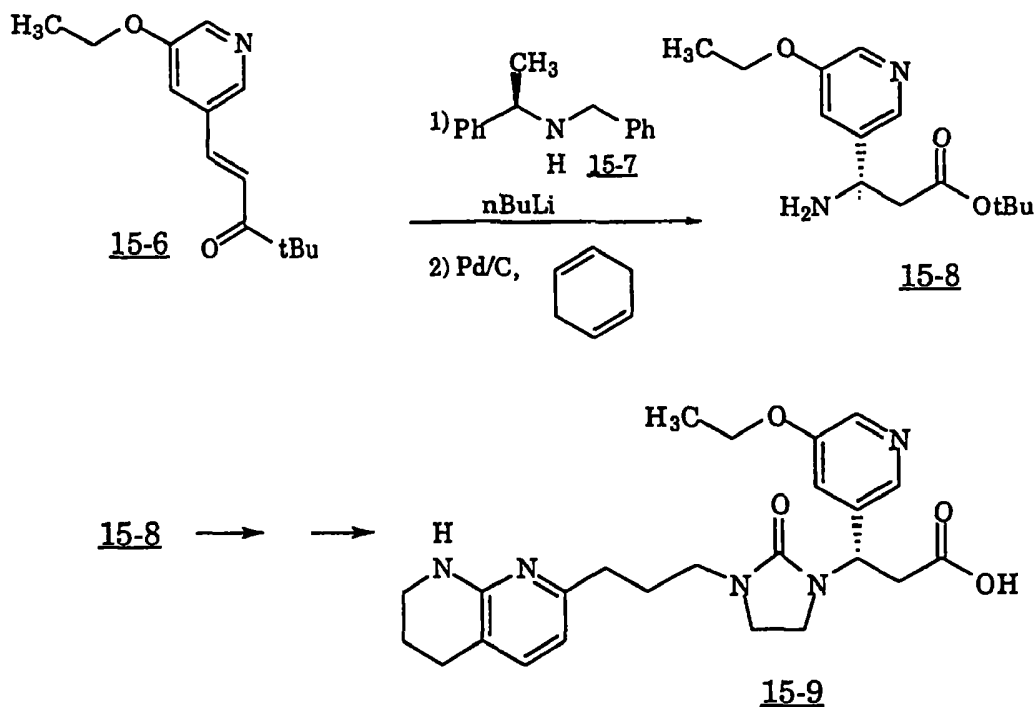


Schéma 15 – pokračovanie



Etylster kyseliny 5-etoxy-nikotínovej (zlučienina 15-2)

Zmes metylesteru 3-hydroxynikotínovej kyseliny 15-1 (15 g, 90,8 milimolov), etyljodidu (14,5 ml, 181,6 milimolov), uhličitanu cézneho (29,5 g, 90,8 milimolov) a DMF (150 ml) sa miešala 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zriedila Et₂O a potom premyla 10 % vodným roztokom uhličitanu draselného, roztokom soli, sušila (MgSO₄) a skoncentrovala, čím sa získal ester 15-2 vo forme červenej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,52 (oxid kremičitý, 75 % EtOAc s hexánom).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,40 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,43 (m, 6H) ppm.

5-Etoxy-*N*-metoxy-*N*-metyl-nikotínamid (zlúčenina 15-3)

Do roztoku zlúčeniny 15-2 (15 g, 72 milimolov) v EtOH (100 ml) sa pridal roztok NaOH ($c_{\text{NaOH}} = 1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; 80 ml, 80 milimolov). Po hodinovom miešaní sa rozpúšťadlo odparilo a zvyšok sa rozpustil v zriedenej HCl ($c_{\text{HCl}} = 1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$); zmes sa potom skoncentrovala a azeotropickou destiláciou s CH_3CN sa získala surová kyselina. Surová kyselina sa dispergovala v DMF (200 ml) a potom sa zmiešala s HCl.HN(Me)OMe (13,9 g, 144 milimolov), EDC (15,1 g, 79,2 milimolov), HOBT (9,6 g, 72 milimolov) a NMM (60 ml, 576 milimolov). Zmes sa 18 hodín miešala a potom sa skoncentrovala. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte, premyl 10 % vodným roztokom uhličitanu draselného, roztokom soli, sušil (MgSO_4) a skoncentroval, čím sa získal amid 15-3 vo forme hnedej olejovitej látky.

TLC $R_f = 0,30$ (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/MeOH 70:25:5).

5-Etoxy-pyridín-3-karbaldehyd (zlúčenina 15-4)

Do roztoku zlúčeniny 15-3 (14,0 g, 66,5 milimolov) a dichlórmétánu (200 ml) sa za miešania pri teplote -78°C pod ochrannou atmosférou argónu po kvapkách v priebehu 30 minút pridal DIBAL (1,0 M roztok v hexáne, 90 ml). Po 30 minútach sa roztok v priebehu hodiny zohrial na 0°C . Reakcia sa ukončila prídavkom 100 ml 1,0 M roztoku Rochellovej soli, zmes sa hodinu miešala a potom extrahovala Et_2O . Organická vrstva sa sušila (MgSO_4) a potom skoncentrovala, čím sa získal aldehyd 15-4 vo forme hnedej olejovitej látky.

TLC $R_f = 0,32$ (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/MeOH 70:25:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 10,10 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,14 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 1,43 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H).

tert-Butylester kyseliny 3-(5-etoxy-pyridín-3-yl)akrylovej (zlúčenina 15-6)

Zmes zlúčeniny 15-4 (8,0 g, 51,6 milimolov), zlúčeniny 15-5 (20 g, 54,2 milimolov) a benzénu (150 ml) sa 30 minút zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom. Potom sa zriedila Et_2O , premyla 10 % roztokom uhličitanu draselného, roztokom soli a sušila (MgSO_4). Nasledovalo odparenie rozpúšťadla a chromatografické čistenie (silikagél, 30 % etylacetát v MeOH), čím sa získala zlúčenina 15-6 vo forme žltej tuhej látky.

TLC R_f = 0,41 (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/MeOH 70:25:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8,31 (m, 2H), 7,55 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,40 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,44 (m, 3H).

tert-Butylester kyseliny 3(S)-amino-3-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónovej (zlúčenina 15-8)

Do roztoku zlúčeniny 15-7 (500 mg, 2,38 milimolu) a THF sa za miešania pri 0 °C po kvapkách pridalo *n*-BuLi (2,5 M roztok v THF, 0,95 ml). Po 20 minútach sa roztok ochladil na -78 °C a pridala sa zlúčenina 15-6 (500 mg, 1,98 milimolu), rozpustená v 3 ml THF. Po 15 minútach sa reakcia zastavila pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a následne sa odložil chladiaci kúpeľ. Roztok sa extrahoval etylacetátom. Organická časť sa premyla roztokom soli, sušila (MgSO₄) a skoncentrovala. Zvyšok sa rozpustil v kyseline octovej (14 ml) a roztok sa 30 minút prebublával argónom. Pridalo sa 10 % Pd/C (1,0 g) a zmes sa zahrievala na 80 °C. Po kvapkách sa pridával 1,4-cyklohexadién (6 ml) pričom sa teplota v reakčnej zmesi udržiavala medzi 80 a 90 °C. Po 5 hodinách sa zmes filtrovala vrstvou celitu, skoncentrovala a potom azeotropicky destilovala s toluénom. Zvyšok sa chromatografoval (silikagél, 5 % [10:10:1 EtOH/NH₄OH/H₂O] 95 % [70:25:5 chloroform/etylacetát/MeOH]), čím sa získala zlúčenina 15-8 vo forme žltej tuhej látky.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8,18 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,40 (m, 12H).

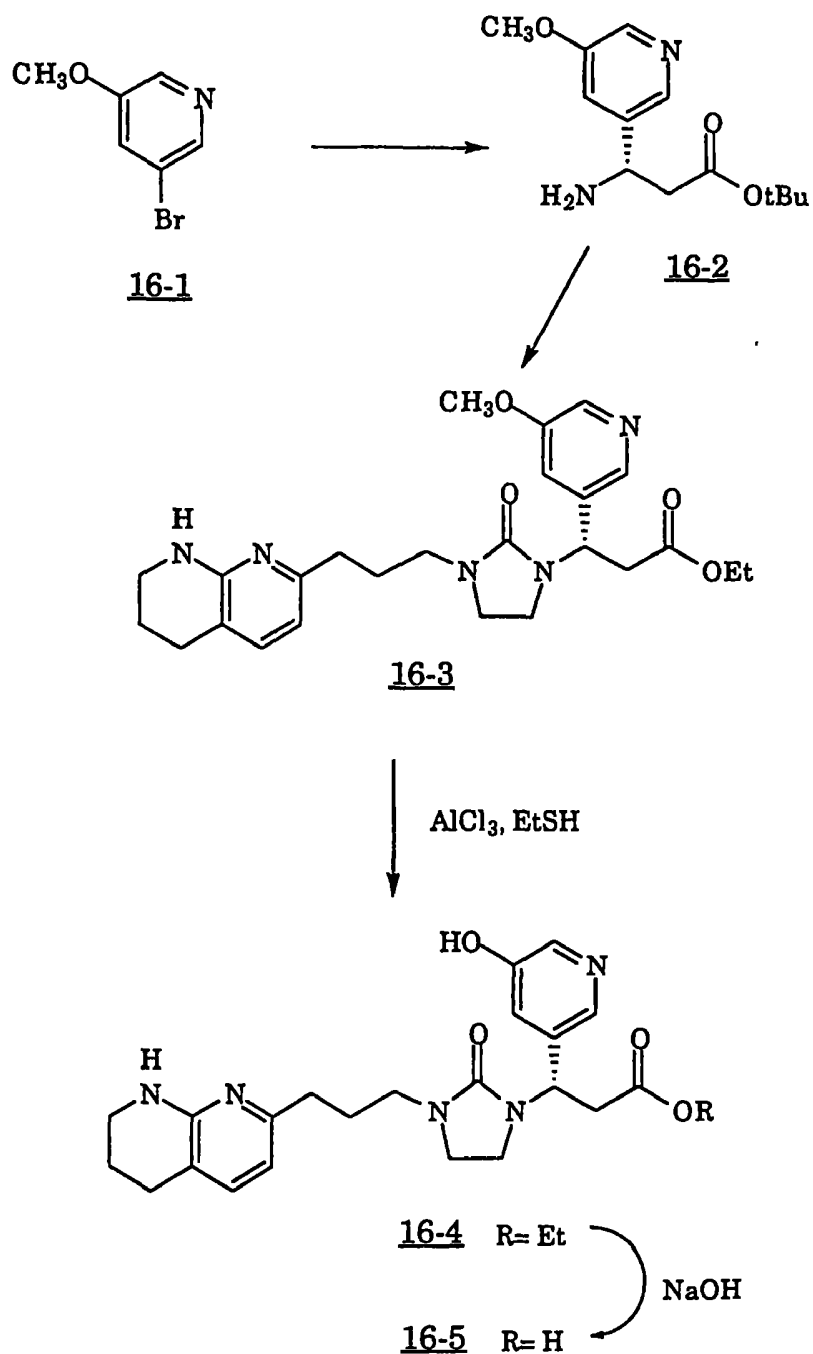
3(S)-(5-Etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 15-9)

V nadpise uvedená zlúčenina 15-9 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 15-8 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

TLC R_f = 0,27 (oxid kremičitý, etylacetát/ EtOH/voda/NH₄OH 10:10:1:1).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8,13 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,13 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,31 až 3,70 (m, 7H), 3,06 (m, 2H), 2,55 až 2,85 (m, 6H), 1,88 až 2,15 (m, 5H), 1,42 (t, J = 7 Hz, 3H).

Schéma 16



tert-Butylester kyseliny 3(S)-amino-3-(5-metoxy-pyridín-3-yl)-propiónovej (zlúčenina 16-2)

3-Bróm-5-metoxy-pyridín 16-1 (pripravený spôsobom, opísaným v J. Org. Chem. 55, 69 (1990)) sa premenil na zlúčeninu 16-2 obdobným spôsobom, aký sa použil pri konverzii zlúčeniny 1-4 na zlúčeninu 1-6.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 8,20 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 1,37 (m, 9H).

Etylester kyseliny 3(S)-(5-metoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónovej (zlúčenina 16-3)

V nadpise uvedená zlúčenina 16-3 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 16-2 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

TLC R_f = 0,27 (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/ MeOH 70:20:10).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8,23 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,30 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,85 (m, 6H), 1,23 (m, 3H).

Etylester kyseliny 3(S)-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónovej (zlúčenina 16-4)

Do roztoku zlúčeniny 16-3 (200 mg, 0,4278 milimolu), etántiálu (0,5 ml) a dichlórmétánu (3 ml) sa za miešania pridal AlCl_3 (570 mg, 4,28 milimolu). Po hodine sa reakcia zastavila pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Potom sa pridal etylacetát a reakčná zmes sa hodinu prebublávala argónom. Organická vrstva sa oddelila, premyla roztokom soli, sušila (MgSO_4) a potom skoncentrovala, čím sa získal fenol 16-4 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,22 (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/ MeOH 70:20:10).

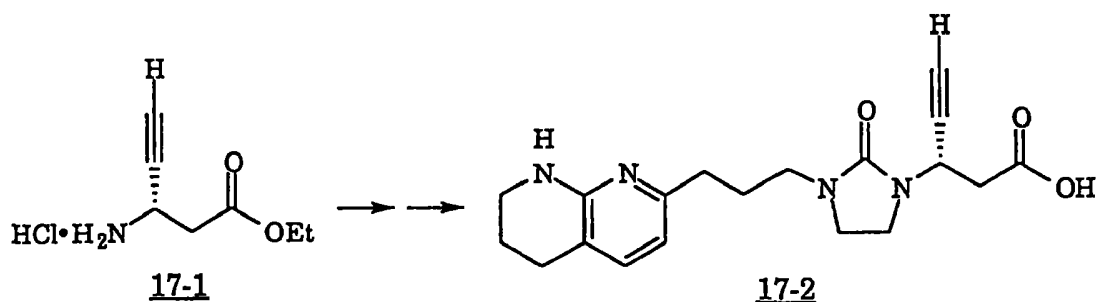
3(S)-(5-Hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 16-5)

V nadpise uvedená zlúčenina 16-5 sa pripravila zo zlúčeniny 16-4 zásaditou hydrolyzou obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

TLC R_f = 0,39 (oxid kremičitý, EtOH/voda/ NH_4OH 10:1:1).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 8,01 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,51 až 3,68 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,52 až 2,78 (m, 6H), 1,92 (m, 4H).

Schéma 17



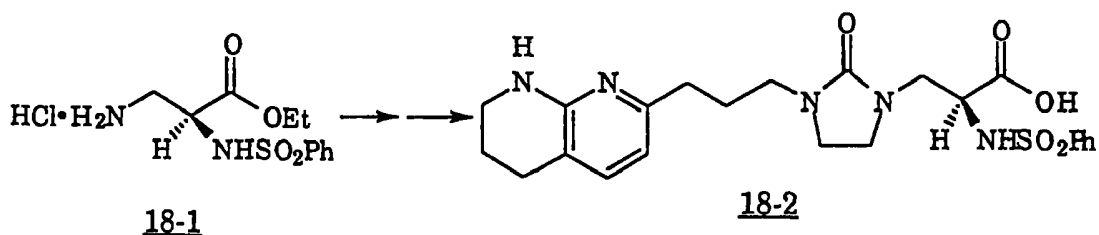
3(S)-(Etynyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 17-2)

V nadpise uvedená zlúčenina 17-2 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 17-1 (na jej prípravu pozri: Zablocki J.A., et al, J. Med. Chem. 38, 2378 až 2394 (1995)) obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

TLC R_f = 0,32 (oxid kremičitý, etylacetát/EtOH/voda/NH₄OH 15:10:1:1).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7,45 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,31 až 3,70 (m, 7H), 2,55 až 2,85 (m, 7H), 2,35 (m, 1H), 1,88 až 2,15 (m, 4H).

Schéma 18



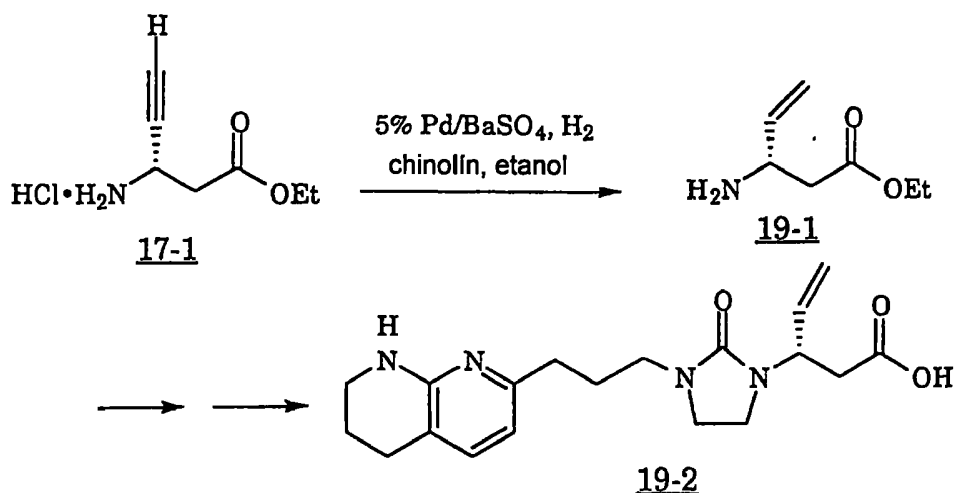
2(S)-Benzénsulfonylamino-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina (zlúčenina 18-2)

V nadpise uvedená zlúčenina 18-2 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 18-1 (prípravu pozri v ďalej uvedenej Schéme A, pričom 4-jódfenylsulfonylchlorid sa nahradí fenylsulfonylchloridom) obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

TLC R_f = 0,23 (oxid kremičitý, etylacetát/EtOH/voda/NH₄OH 15:10:1:1).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,81 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,02 až 3,18 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,68 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,79 až 1,90 (m, 4H).

Schéma 19



Etyl ester kyseliny 3-amino-pent-4-énovej (zlúčenina 19-1)

Zmes 5 % Pd/BaSO₄ (0,025 g) a chinolínu (0,30 ml) sa 30 minút miešala v atmosfére vodíka. Pridal sa etylester kyseliny 3-amino-pent-4-ínovej 17-1 (1,77 g, 10,0 milimolov) v EtOH (15 ml) a roztok sa 2,5 hodiny ďalej miešal. Potom sa roztok filtroval vrstvou celitu a skoncentroval vo vákuu, čím sa získalo 2,65 g surového produktu 19-1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8,40 až 7,60 (široký s, 2H), 6,11 až 5,96 (m, 1H), 5,58 až 5,53 (d, 1H), 5,44 až 5,41 (d, 1H), 4,31 až 4,16 (m, 3H), 3,12 až 2,86 (m, 2H), 1,29 až 1,25 (t, 3H).

3(S)-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl]-pent-4-énová kyselina (zlúčenina 19-2)

V nadpise uvedená zlúčenina 19-2 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 19-1 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 11,1 (s, 1H), 7,21 až 7,19 (d, 1H), 6,26 až 6,23 (d, 1H), 5,91 až 5,78 (m, 1H), 5,22 až 5,00 (m, 3H), 3,79 až 3,16 (m, 10H), 2,77 až 2,33 (m, 5H), 2,06 až 1,80 (m, 4H).

MS (FAB) 359 (M+1).

Schéma 20

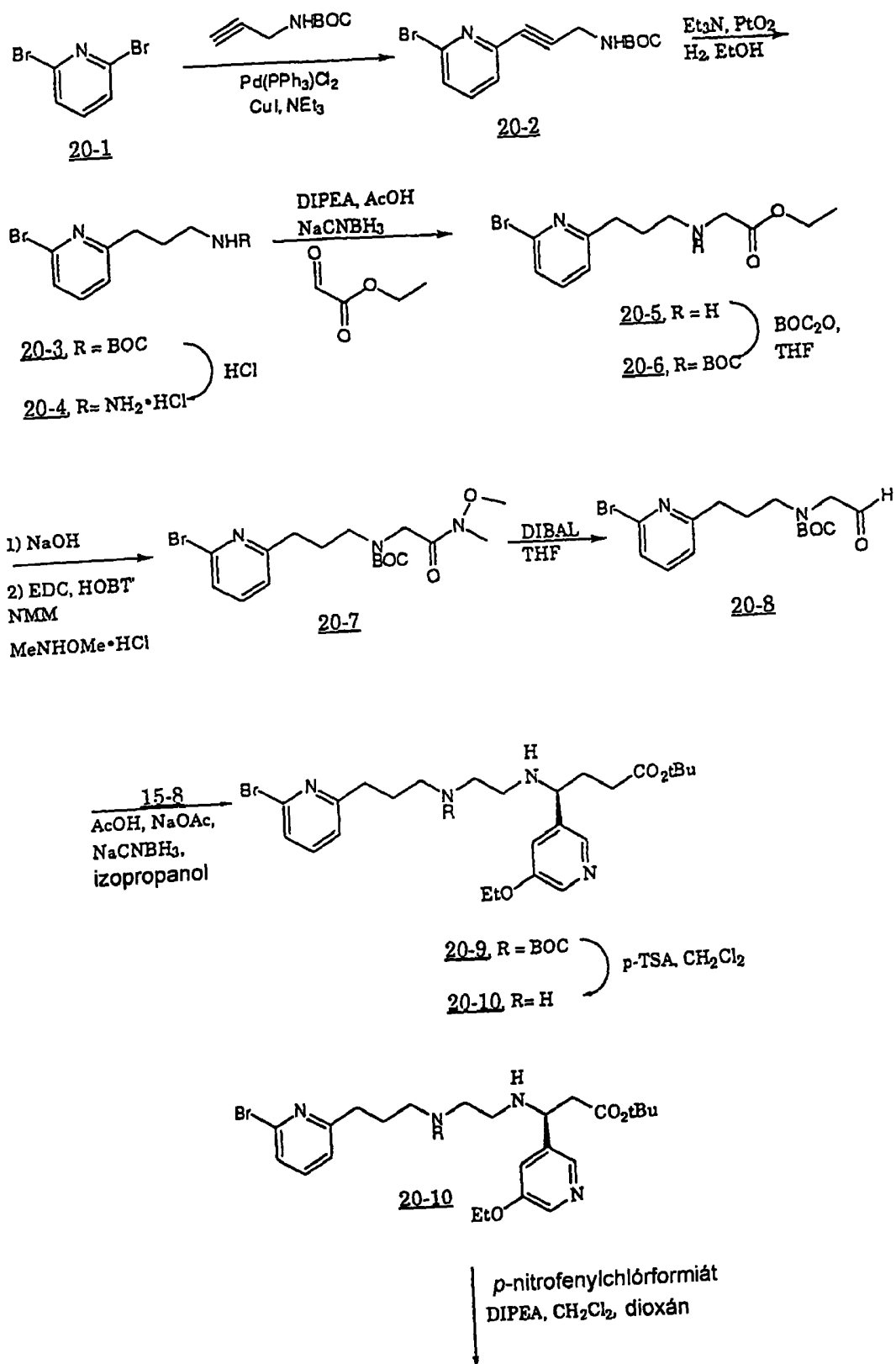
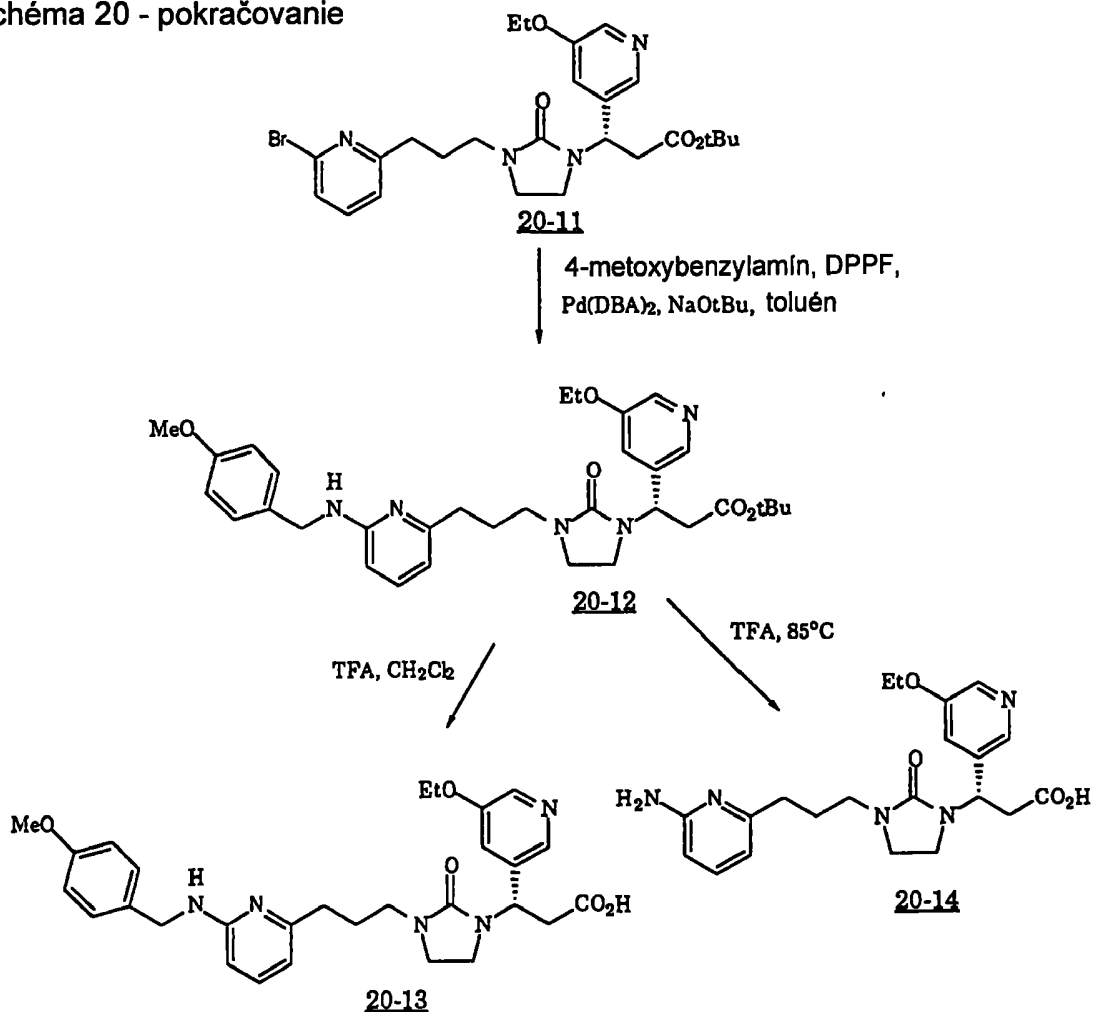


Schéma 20 - pokračovanie



tert-Butylester kyseliny [3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propyl]-(2-oxo-etyl)-karbamovej (zlúčenina 20-2)

Roztok 2,6-dibrómpyridínu 20-1 (111 g, 468 milimolov) a *N*-BOC-propargylamínu (80,0 g, 515 milimolov) v 500 ml trietylaminu sa pri 0 °C zmiešal s jodidom meďným (2,23 g, 11,7 milimolu). Zmes sa prebublala argónom a potom sa pridal dichlórbis(trifenylfosfín) paladnatý (8,22 g, 11,7 milimolov). Roztok sa hodinu miešal pri 0 °C, potom 16 hodín pri teplote miestnosti. Roztok sa zriedil 250 ml éteru a premyl vodou (4 x 100 ml). Organický extrakt sa premyl roztokom soli a sušil nad bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadla sa odstránili vo vákuu a surový produkt sa chromatograficky čistil na silikagéli (15 % EtOAc v hexáne), čím sa získala zlúčenina 20-2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7,53 až 7,34 (m, 3H), 4,82 až 4,80 (široký s, 1H), 4,18 až 4,17 (d, 2H), 1,46 (s, 9H).

3-(2-[[3-(6-Bróm-pyridín-2-yl)propyl]-*tert*-butoxykarbonyl-amino}-etyl-amino)
(zlúčenina 20-3)

Do roztoku zlúčeniny 20-2 (79,8 g, 257 milimolov) v 350 ml etanolu a trietylaminu (26,8 ml, 193 milimolov) sa pridal oxid platičitý (2,91 g, 12,8 molov). Po štvorhodinovom miešaní pod atmosférou vodíka sa roztok filtroval vrstvou celitu a skoncentroval vo vákuu. Surový produkt sa rozpustil v EtOAc (200 ml) a premyl vodou (4 x 250 ml), roztokom soli (250 ml), sušil nad Na₂SO₄, filtroval a skoncentroval vo vákuu. Surový materiál sa čistil chromatograficky na silikagéli (10 % EtOAc v chloroforme), čím sa získala zlúčenina 20-3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7,48 až 7,42 (t, 1H), 7,32 až 7,29 (d, 1H), 7,13 až 7,10 (d, 1H), 4,71 až 4,70 (široký s, 1H), 3,18 až 3,09 (m, 2H), 2,82 až 2,77 (t, 2H), 1,96 až 1,85 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Hydrochlorid 3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propylamínu (zlúčenina 20-4)

Roztok zlúčeniny 20-3 (3,33 g, 10,5 milimolu) v EtOAc (150 ml) sa nasýtil plynným HCl a dve hodiny sa miešal pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získala zlúčenina 20-4. Surový produkt sa bez ďalšieho čistenia použil v nasledujúcom reakčnom kroku.

Etylster kyseliny [3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propylamíno]-octovej (zlúčenina 20-5)

Roztok hydrochloridu 3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propylamínu 20-4 (15,6 g, 89,1 milimolov), diizopropyletylamínu (46,5 g, 267 milimolov), kyseliny octovej (28 ml, 490 milimolov) a etylglyoxylátu (10,9 g, 107 milimolov) v 200 ml metanolu sa hodinu miešal pri teplote miestnosti. Potom sa pipetou pomaly v priebehu 4 hodín pridal 1 M roztok NaCNBH₃ v THF (98 ml, 98,0 milimolov). Výsledný roztok sa 12 hodín miešal; potom sa rozpúšťadlo odstránilo vo vákuu a zvyšok sa rozpustil v chloroforme a filtroval. Roztok sa potom premyl 10 % roztokom uhličitanu sodného, sušil nad bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal surový amín. Surový produkt sa čistil chromatograficky na silikagéli (7 % MeOH v chloroforme), čím sa získala zlúčenina 20-5 v zmesi 3:2 etyl- a metylesterov.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7,47 až 7,42 (t, 1H), 7,31 až 7,27 (t, 1H), 7,13 až 7,10 (d, 1H), 4,20 až 4,14 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,85 až 2,75 (m, 2H), 2,68 až 2,63 (t, 2H), 1,96 až 1,88 (m, 2H), 1,29 až 1,24 (m, 3H).

Etylester kyseliny [3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propyl-*terc*-butoxykarbonyl-amino]-octovej (zlúčenina 20-6)

Do roztoku etylesteru kyseliny [3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propylamino]-octovej (zlúčenina 20-5) (17,6 g, 58,6 milimolov) v THF (200 ml) sa pridal di-*terc*-butylkarbonát (15,3 g, 70,3 milimolov). Po šiestnástich hodinách miešania pri teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odstránilo vo vákuu. Produkt sa chromatograficky čistil na silikagéli (5 % MeOH v chloroforme), čím sa získala zlúčenina 20-6.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7,47 až 7,42 (t, 1H), 7,32 až 7,28 (t, 1H), 7,16 až 7,10 (t, 1H), 4,22 až 4,15 (q, 2H), 3,95 až 3,85 (d, 2H), 3,38 až 3,29 (m, 2H), 2,80 až 2,75 (t, 2H), 2,03 až 1,91 (m, 2H), 1,46 až 1,44 (m, 9H), 1,31 až 1,23 (m, 3H).

terc-Butylester kyseliny [3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propyl]-[(metoxy-metyl-karbamoyl)-metyl]-karbamovej (zlúčenina 20-7)

Do roztoku zlúčeniny 20-6 (23,4 g, 58,4 milimolov) v etanole (200 ml) sa pridal NaOH (100 ml, 1 M roztok vo vode, 100 milimolov). Po hodinovom miešaní pri 50 °C sa pridala HCl (10,3 ml, 12 M roztok, 4,75 milimolov) v 50 ml etanolu a zmes sa odparila až sa získal olejovitý zvyšok. Zvyšok sa trikrát odparil s etanolom a potom trikrát s acetonitrilom, čím sa získala žltá krehká tuhá látka, ktorá sa 2 hodiny sušila vo vákuu <2 mm Hg. Zvyšok sa potom rozplavil v acetonitrile (180 ml), chloroforme (180 ml) a NMM (41,7 ml, 379 milimolov) a pridali sa hydrochlorid N,O-dimetylhydroxylamínu (11,9 g, 122 milimolov), HOBt (10,2 g, 75,9 milimolov) a EDC (14,5 g, 75,9 milimolov). Po päťnástihodinovom miešaní sa zmes odparila do sucha, zvyšok sa rozplavil v EtOAc, premyl nasýteným vodným roztokom hydrogen-uhličitanu sodného, roztokom soli a sušil nad bezvodým síranom sodným. Odparením rozpúšťadla a následným odparením s toluénom na odstránenie zvyškového NMM sa získala zlúčenina 20-7 vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,49 (oxid kremičitý, chloroform/etylacetát/metanol 70:25:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7,48 až 7,41 (m, 1H), 7,32 až 7,28 (t, 1H), 7,17 až 7,11 (t, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,73 až 3,70 (d, 3H), 3,39 až 3,30 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,80 až 2,75 (t, 2H), 2,02 až 1,91 (m, 2H), 1,45 (m, 9H).

tert-Butylester kyseliny [3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propyl]-(2-oxo-etyl)-karbamovej (zlúčenina 20-8)

Do roztoku zlúčeniny 20-7 (14,9 g, 35,7 milimolov) a THF (100 ml) sa za miešania pri -78°C po kvapkách v priebehu 20 minút pridal DIBAL (1 M roztok v hexáne, 53,6 ml, 53,6 milimolov). Po hodine sa zmes nechala zahriať na teplotu miestnosti a reakcia sa zastavila opatrným pridaním 20 ml MeOH. Potom sa pridalo 200 ml 1,0 M roztoku Rochellovej soli a odložil sa chladiaci kúpeľ. Zmes sa hodinu miešala a potom sa zriedila Et_2O . Po ďalších 30 minútach miešania sa organická časť oddelila a sušila nad MgSO_4 . Odparením rozpúšťadla sa získal surový aldehyd 20-8 vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 9,59 až 9,56 (d, 1H), 7,48 až 7,43 (t, 1H), 7,32 až 7,26 (m, 1H), 7,14 až 7,07 (m, 1H), 3,53 až 3,26 (m, 4H), 2,80 až 2,72 (m, 2H), 2,00 až 1,93 (m, 2H), 1,44 (m, 9H).

tert-Butylester kyseliny 3-(5-etoxy-pyridín-2-yl)-propiónovej (zlúčenina 20-9)

Zmes surového aldehydu 20-8 (0,671 g, 1,88 molu), amínu 15-8 (0,651 g, 2,44 milimolu), kyseliny octovej (0,107 ml, 1,88 milimolu), NaOAc (1,54 g, 18,8 milimolu) a práškoveho molekulového sita (1,20 g) v 2-propanole (15 ml) sa 20 minút miešala. Potom sa zmes ochladila na 0°C a pridal sa NaBH_3CN (0,354 g, 5,64 milimolov). Po šesťhodinovom miešaní sa pH zmes upravilo na hodnotu ~ 2 roztokom HCl ($c_{\text{HCl}} = 1 \text{ mol.dm}^{-3}$). Roztok sa miešal ďalších 10 minút, pridal sa etylacetát, pH sa upravilo na hodnotu ~ 11 roztokom uhličitanu draselného (10 % roztok). Organický podiel sa extrahoval etylacetátom, sušil nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa chromatograficky čistil (silikagél, chloroform/etylacetát/MeOH 70:25:5), čím sa získala zlúčenina 20-9 vo forme žltej olejovitej látky s 95 % výťažkom.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8,19 až 8,18 (d, 1H), 8,14 až 8,13 (d, 1H), 7,48 až 7,42 (t, 1H), 7,32 až 7,26 (m, 1H), 7,23 až 7,20 (m, 1H), 7,11 až 7,08 (m, 1H), 4,16

až 4,02 (m, 3H), 3,30 až 3,18 (m, 4H), 2,74 až 2,45 (m, 7H), 1,92 až 1,86 (t, 2H), 1,45 až 1,38 (m, 21H).

tert-Butylester kyseliny 3-{2-[3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propylamino]-etylaminó}-3(S)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)propiónovej (zlúčenina 20-10)

Do roztoku *tert*-butylesteru kyseliny 3-(5-etoxy-pyridín-2-yl)-propiónovej (zlúčenina 20-9; 0,085 g, 0,141 milimolu) v dichlórmétáne (5 ml) sa pridala *p*-toluén-sulfónová kyselina (0,161 g, 0,847 milimolu). Zmes sa dve hodiny miešala pri teplote miestnosti a potom sa neutralizovala roztokom NaOH ($c_{\text{NaOH}} = 1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$). Organická vrstva sa extrahovala (3 x 25 ml) chloroformom, sušila a skoncentrovala vo vákuu. Surový produkt 20-10 sa nečistil (0,069 g, 96 % teoretického výťažku).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8,23 až 8,21 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,40 až 7,35 (m, 1H), 7,28 až 7,25 (t, 1H), 7,04 až 7,01 (d, 1H), 6,28 (široký s, 2H), 4,39 až 4,33 (t, 1H), 4,00 až 3,92 (q, 2H), 3,40 až 3,35 (m, 2H), 3,28 až 3,22 (m, 1H), 3,15 až 2,90 (m, 4H), 2,79 až 2,71 (m, 3H), 2,14 až 2,01 (m, 2H), 1,34 až 1,26 (m, 12H).

tert-Butylester kyseliny 3-{3-[3-(6-bróm-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(S)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)propiónovej (zlúčenina 20-11)

Do roztoku zlúčeniny 20-10 (0,80 g, 1,57 milimolu) a diizopropyletylamínu (0,823 ml, 4,72 milimolu) v dichlórmétáne (10 ml) sa za miešania pri 0 °C pridal *p*-nitrofenylchlórmravčan (0,333 g, 1,65 milimolu). Roztok sa 30 minút miešal, potom sa pridal dioxán (10 ml) a roztok sa 4 hodiny zahrieval pri teplote varu pod spätným chladičom. Potom sa pridal EtOAc (100 ml) a organický podiel sa premyl 10 % roztokom uhličitanu draselného, sušil a skoncentroval vo vákuu. Zvyšok sa chromatografoval (silikagél, chloroform/EtOAc/MeOH 70:20:10), čím sa získala zlúčenina 20-11.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8,22 až 8,18 (dd, 1H), 8,14 až 8,13 (t, 1H), 7,46 až 7,37 (m, 1H), 7,31 až 7,24 (m, 1H), 7,20 až 7,16 (m, 1H), 7,11 až 7,09 (d, 1H), 4,09 až 4,04 (q, 2H), 3,34 až 3,16 (m, 5H), 2,99 až 2,87 (m, 2H), 2,77 až 2,69 (m, 2H), 1,97 až 1,88 (m, 2H), 1,44 až 1,37 (m, 12H).

MS $M+1$ 533,3.

tert-Butylester kyseliny 3(S)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-(3-{3-[3-(4-metoxy-benzyl-amino)-pyridín-2-yl]-propyl}-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-propiónovej (zlúčenina 20-12)

Do roztoku zlúčeniny 20-11 (0,075 g, 0,142 milimolu) v toluéne (3 ml) sa za miešania pridal Pd(DBA)₂ (0,0041 g, 0,0071 milimolu), DPPF (0,0039 g, 0,0071 milimolu) a NaOt-Bu (0,0163 g, 0,170 milimolu) a potom *p*-metoxybenzylamín (0,0204 ml, 0,156 milimolov). Výsledný roztok sa zahrieval 2 hodiny pri 110 °C. Roztok sa potom ochladil a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Produkt sa chromatograficky čistil na silikagéli (10 % EtOH v EtOAc), čím sa získala zlúčenina 20-12.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8,21 až 8,20 (d, 1H), 8,14 až 8,13 (d, 1H), 7,33 až 7,25 (m, 3H), 7,19 až 7,17 (t, 1H), 6,87 až 6,84 (d, 2H), 6,45 až 6,43 (d, 1H), 6,21 až 6,18 (d, 1H), 5,48 až 5,42 (t, 1H), 5,26 (široký s, 1H), 4,38 až 4,37 (d, 2H), 4,09 až 4,01 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,31 až 3,18 (m, 5H), 3,07 až 2,87 (m, 3H), 2,63 až 2,58 (t, 2H), 1,95 až 1,84 (m, 2H), 1,49 až 1,39 (m, 12H).

3(S)-(5-Etoxy-pyridín-3-yl)-3-(3-{3-[6-(4-metoxy-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl}-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-propiónová kyselina (zlúčenina 20-13)

Do roztoku zlúčeniny 20-12 (0,028 g, 0,047 milimolu) v dichlórmetáne (10 ml) sa za miešania pridal TFA (1 ml). Po hodine sa odstránilo rozpúšťadlo vo vákuu a dvojnásobnou azeotropickou destiláciou s toluénom (15 ml). Zvyšok sa chromatografoval (silikagél, etylacetát/EtOH/voda/NH₄OH najprv 25:10:1:1, potom 15:10:1:1) čím sa získala zlúčenina 20-13 ako biela tuhá látka.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8,21 až 8,20 (d, 2H), 7,50 až 7,46 (t, 1H), 7,31 až 7,26 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,88 až 6,85 (d, 2H), 6,42 až 6,40 (d, 1H), 6,34 až 6,32 (d, 1H), 5,69 až 5,63 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,43 až 4,41 (d, 2H), 4,09 až 4,01 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 až 3,44 (m, 3H), 3,24 až 2,86 (m, 4H), 2,79 až 2,67 (m, 3H), 2,03 až 1,90 (m, 2H), 1,44 až 1,41 (t, 3H).

MS(FAB) 534 (M+1).

3-{3-[3-(6-Amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(S)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)propiónová kyselina (zlúčenina 20-14)

Do roztoku zlúčeniny 20-13 (0,031 g, 0,052 milimolu) v dichlórmetáne (10 ml) sa za miešania pridal TFA (1 ml). Roztok sa 16 hodín miešal pri 85 °C, potom sa rozpúšťadlo odstránilo vo vákuu a dvojnásobnou azeotropickou destiláciou s toluénom (15 ml). Zvyšok sa chromatografoval (silikagél, etylacetát/EtOH/voda/-NH₄OH najprv 15:10:1:1, potom 10:10:1:1) čím sa získala zlúčenina 20-14 ako biela tuhá látka.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8,13 až 8,10 (m, 2H), 7,59 až 7,54 (t, 1H), 7,38 až 7,35 (m, 1H), 6,60 až 6,57 (d, 2H), 5,53 až 5,47 (q, 1H), 4,15 až 4,09 (q, 2H), 3,64 až 3,57 (m, 1H), 3,47 až 3,41 (m, 1H), 3,28 až 3,21 (m, 2H), 3,07 až 2,90 (m, 3H), 2,76 až 2,61 (m, 3H), 2,02 až 1,83 (m, 2H), 1,42 až 1,38 (t, 3H).

MS(FAB) 414 (M+1).

Schéma 21

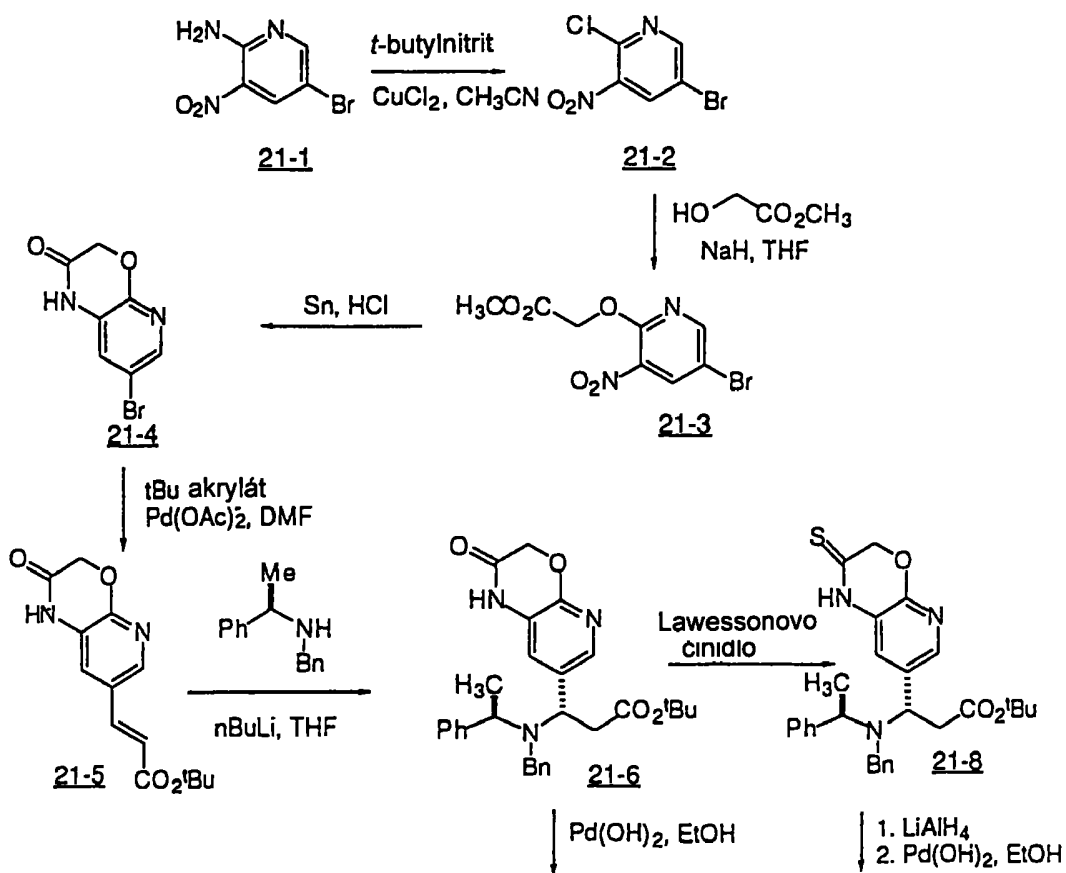
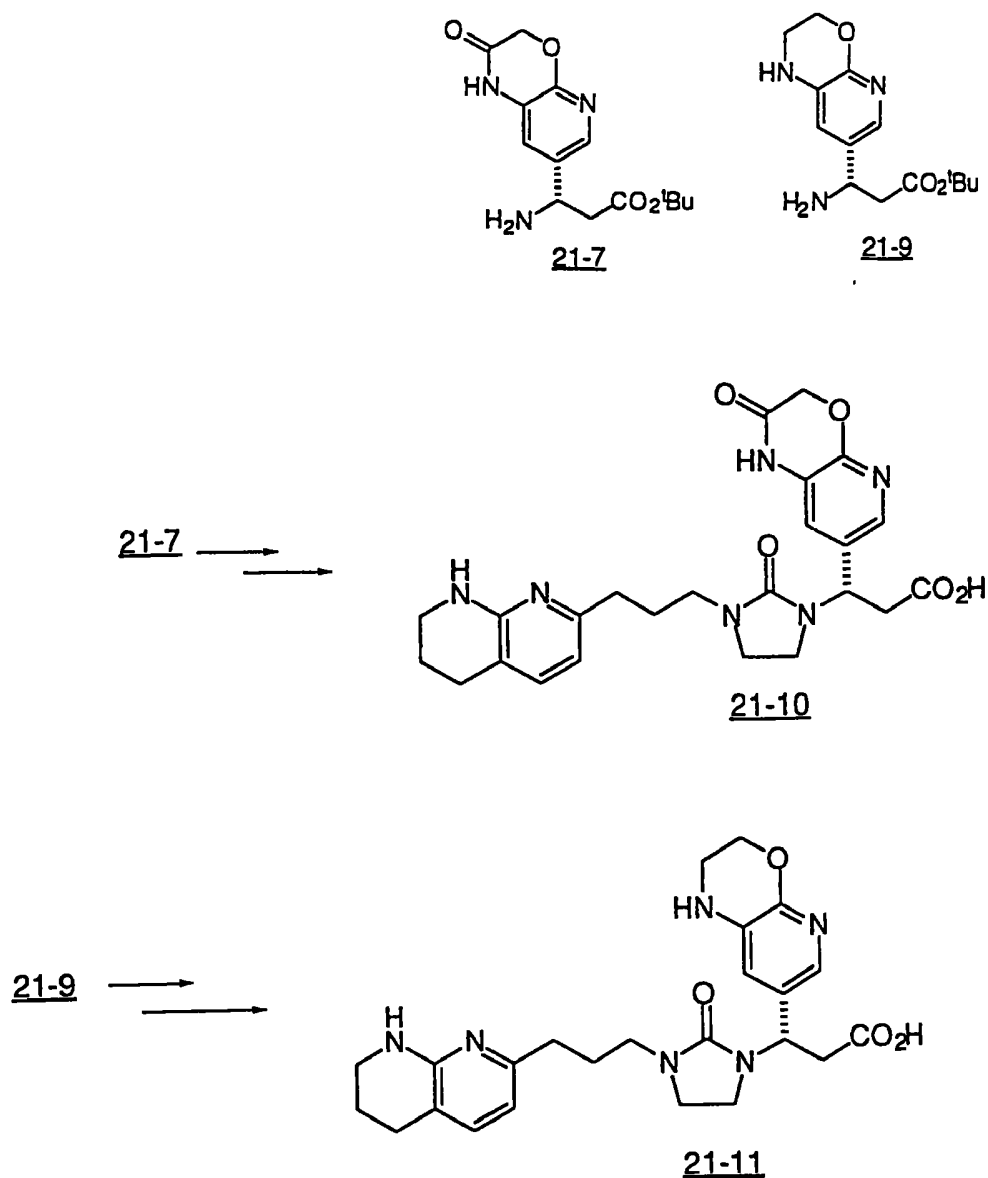


Schéma 21 - pokračovanie



3-Bróm-6-chlór-5-nitropyridín (zlúčenina **21-2**)

Suspenzia chloridu meďnatého (3,33 g, 24,8 milimolov) v bezvodom CH_3CN (200 ml) sa pri 65 °C zmiešala s *tert*-butylnitritom (3,13 ml, 26,3 milimolov) a potom sa po kvapkách pridával roztok zlúčeniny **21-1** v 60 ml CH_3CN . Výsledná zmes sa 2 hodiny miešala pri 65 °C v ochrannnej atmosfére argónu. a potom sa skoncentrovala

pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelil medzi EtOAc (150 ml) a 3 % HCl (60 ml), organická vrstva sa postupne premyla 3 % HCl, vodou a roztokom soli (60 ml); potom sa sušila a skoncentrovala, čím sa získala hnedá tuhá látka, ktorá sa chromatograficky čistila (oxid kremičitý, 25 % EtOAc v hexáne); získala sa tak zlúčenina 21-2 vo forme žltej kryštalickej látky.

TCL R_f = 0,60 (25 % EtOAc v hexáne)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Metylester kyseliny (3-nitro-5-bróm-pyridín-2ylaoxy)-octovej (zlúčenina 21-3)

Do suspenzie 60 % NaH (131 mg, 55 milimolov) v THF (20 ml) sa pri 0 °C pridal metylglykolát (450 g, 5,05 milimolov). Výsledný roztok sa 0,5 hodiny miešal pri 0 °C a potom sa zriedil etylacetátom, postupne premyl nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokom soli (každého 80 ml), potom sa sušil, filtroval a skoncentroval, čím sa získala zlúčenina 21-3 vo forme žltej tuhej látky.

TCL R_f = 0,70 (25 % EtOAc v hexáne)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

2-Oxo-2,3-dihydro-1H-4-oxa-1,5-diaza-7-bróm-naftalén (zlúčenina 21-4)

Zmes zlúčeniny 21-3 (1,5 g, 5,12 milimolov) a práškoveho cínu (1,37 g, 11,5 milimolov) sa zmiešala s koncentrovanou HCl (10 ml). Zmes sa 2 hodiny zahrievala na 80 °C, potom sa ochladila a skoncentrovala. Zvyšok sa rozdelil medzi chloroform a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická vrstva sa premyla roztokom soli, sušila, filtrovala a skoncentrovala, čím sa získala žltá tuhá látka. Chromatografiou na silikagéli (50 % hexán v EtOAc) sa získala zlúčenina 21-4 vo forme žltej tuhej látky.

TCL R_f = 0,65 (50 % EtOAc v hexáne).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,81 (široký s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H).

tert-Butylester kyseliny 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-akrylovej (zlúčenina 21-5)

Zmes zlúčeniny 21-4 (1,12 g, 4,89 milimolu), (*o*-tol)₃P (298 mg, 1,0 milimol), Pd(OAc)₂ (110 mg, 0,49 milimolu) a trietylamínu (0,86 ml, 5,87 milimolov) v DMF (20 ml) sa vložila do 100 ml tlakovej banky. Zmes sa odplynla argónom a potom sa pridal *tert*-butylakrylát (752 mg, 5,87 milimolov), banka sa zatvorila a 12 hodín zahrievala na 100 °C. Reakčná zmes sa potom zriedila etylacetátom, filtrovala a premyla roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, vodou a roztokom soli, sušila, filtrovala a skoncentrovala. Chromatografiou na silikagéli (25 % hexán v EtOAc) sa získala zlúčenina 21-5 vo forme žltej tuhej látky.

TCL R_f = 0,60 (25 % EtOAc v hexáne)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 10,91 (široký s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

tert-Butylester kyseliny 3(*S*)-[benzyl-(1(*R*)-fenyletyl)-amino]-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-propiónovej (zlúčenina 21-6)

Roztok *N*-benzyl-α-(*R*)-metylbenzylamínu (0,82 g, 3,87 milimolu) v THF (25 ml) sa pri 0 °C zmiešal s *n*-BuLi (1,6 ml, 2,5 M roztok v hexáne). Roztok sa potom 30 minút miešal pri 0 °C a potom ochladil na –78 °C. Pridal sa roztok akrylátu 21-5 (0,485 g, 1,76 milimolov) v THF (5 ml). Po 15 minútovom miešaní pri –78 °C sa pridal nasýtený vodný roztok chloridu amónneho (5 ml) a chladiaci kúpeľ sa odložil. Zmes sa nechala zahriať na teplotu miestnosti a extrahovala sa Et₂O (2 x 40 ml). Spojené organické extrakty sa premyli roztokom soli (30 ml), sušili nad MgSO₄, filtrovali a skoncentrovali. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (40 % etylacetátu v hexáne), čím sa získal β-aminoester 21-6 vo forme žltej olejovitej látky.

TCL R_f = 0,3 (40 % EtOAc v hexáne).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8,70 (široký s, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,4 až 7,2 (10H), 7,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,91 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H).

tert-Butylester kyseliny 3(*S*)-amino-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-propiónovej (zlúčenina 21-6)

Zmes dibenzylamínu 21-6 (0,22 g, 0,44 milimolu) v EtOH/H₂O/AcOH (26 ml/3 ml/1,0 ml) sa odplynila argónom a zmiešala s hydroxidom paladnatým (100 mg). Zmes sa 18 hodín miešala pod tlakom vodíka (0,1 MPa), potom sa zriedila EtOAc a filtrovala vrstvou celitu. Filtrát sa skoncentroval a zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou [20 % (20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O) – 80 % (EtOAc)], čím sa získal *tert*-butylester 21-7 vo forme bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,5 (20 % (20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O) – 80 % EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

tert-Butylester kyseliny 3(*R*)-[benzyl-(1-fenyletyl)-amino-3(*S*)-(2-tioxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-propiónovej (zlúčenina 21-8)

Roztok zlúčeniny 21-6 (0,22 g, 0,44 milimolu) v bezvodom THF sa zmiešal s Lawessonovým činidlom (0,098 g, 0,243 milimolu) a zmes sa miešala 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Do reakčnej zmesi sa potom pridal silikagél (500 mg) a rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku; zo silikagélu sa produkt eluoval 25 % EtOAc v hexáne, čím sa získala zlúčenina 21-8 vo forme žltej tuhej látky.

TLC R_f = 0,7 (40 % EtOAc v hexáne).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9,82 (široký s, 1H), 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,4 až 7,2 (11H), 5,08 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,91 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H).

tert-Butylester kyseliny 3(*S*)-amino-3- (2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-propiónovej (zlúčenina 21-9)

Do roztoku zlúčeniny 21-8 (1,0 g, 1,9 milimolu) v bezvodom Et₂O (10 ml) sa pri 0 °C po kvapkách pridal LiAlH₄ (2,09 ml 1 M roztoku v Et₂O). Výsledný roztok sa 30 minút miešal pri 0 °C a potom sa reakcia ukončila postupným pridaním H₂O (0,30 ml) a 15 % NaOH (0,08 ml). Potom sa pridal celit a zmes sa filtrovala vrstvou celitu. Filtrát sa odparil a zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou (65 % etylacetát v hexáne), čím sa získal dibenzylamínový medziprodukt vo forme žltej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,4 (65 % EtOAc v hexáne).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,4 až 7,2 (10H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,91 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,8 (široký s, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H).

Pripravený materiál sa zbavil ochranných skupín s hydroxidom paladnatým v etanole, čím sa získala zlúčenina 21-9 vo forme bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,5 (65 % EtOAc v hexáne).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,4 až 7,2 (10H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,91 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,8 (široký s, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H).

TLC R_f = 0,5 (20 % (20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O) – 80 % EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

3(S)-(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}propiónová kyselina (zlúčenina 21-10)

V nadpise uvedená zlúčenina 21-10 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 21-7 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

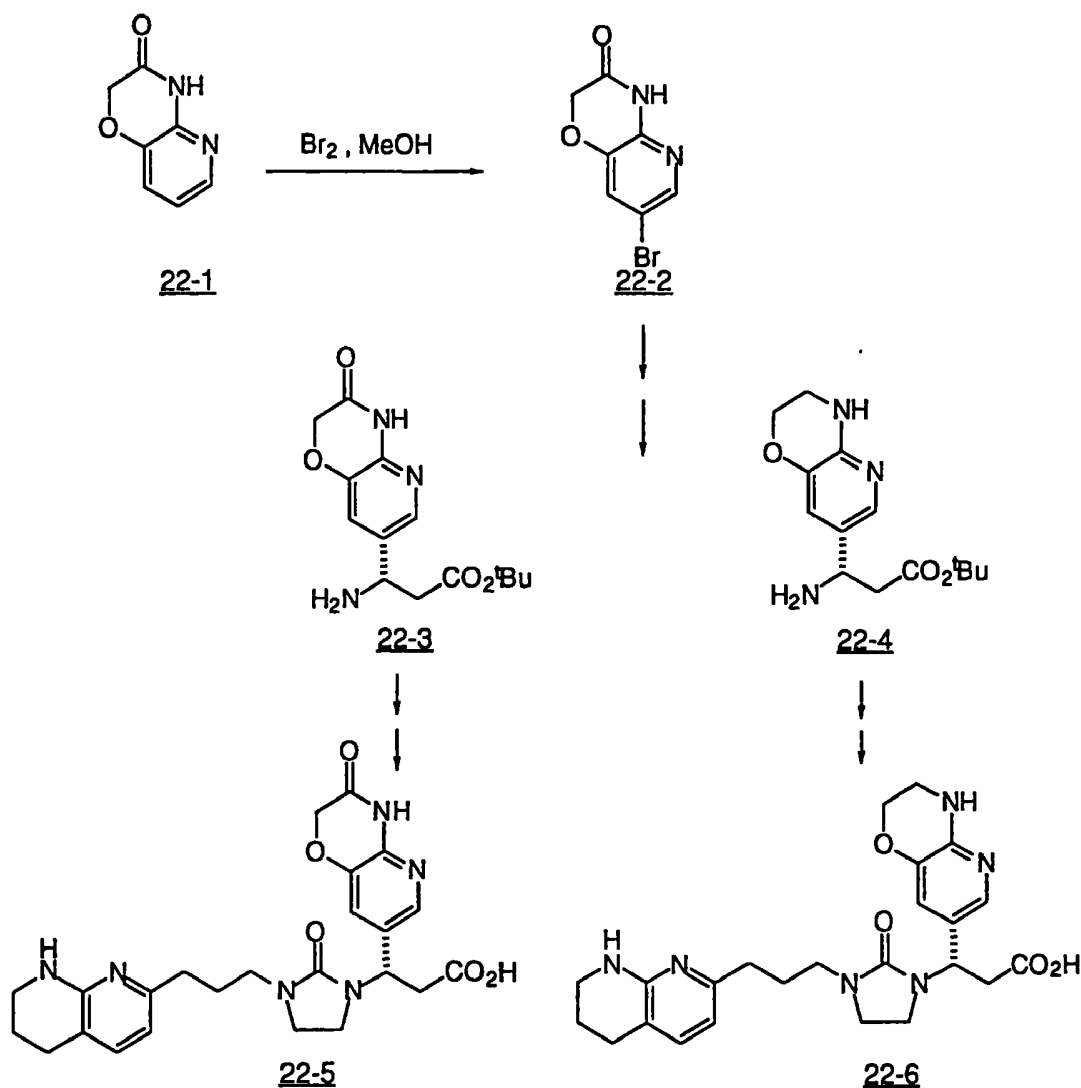
MS s vysokým rozlíšením – vypočítané 418,2198, stanovené 481,2193.

3(S)-(2,3-Dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}propiónová kyselina (zlúčenina 21-11)

V nadpise uvedená zlúčenina 21-11 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 21-8 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

MS s vysokým rozlíšením – vypočítané 467,2417, stanovené 467,2401.

Schéma 22



3-Oxo-3,4-dihydro-2H-1-oxa-4,5-diaza-7-bróm-naftalén (zlúčenina 22-2)

Do roztoku zlúčeniny 22-1 (4,8 g, 32 milimolov) v MeOH (160 ml) sa pri –15 °C po kvapkách pridal bróm (25,7 g, 161 milimolov). Po polhodinovom miešaní pri teplote –15 °C sa zmes nechala zohriať na teplotu miestnosti a miešala sa cez noc. Vylúčený biely podiel sa odfiltraval a premyl studeným MeOH, čím sa získala zlúčenina 22-2 vo forme bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,65 (50 % EtOAc v hexáne).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,2 (široký s, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H).

tert-Butylester kyseliny 3(S)-amino-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-propiónovej (zlúčenina 22-3)

Bromid 22-2 sa premenil na aminoester 22-3 obdobným spôsobom, aký sa uvádza v Schéme 21.

TLC R_f = 0,5 (12 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 88 % EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

tert-Butylester kyseliny 3(S)-amino-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-propiónovej (zlúčenina 22-4)

Bromid 22-2 sa premenil na aminoester 22-4 obdobným spôsobom, aký sa uvádza v Schéme 21.

TLC R_f = 0,5 (20 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 80 % EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Kyselina 3(S)-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}propiónová (zlúčenina 22-5)

V nadpise uvedená zlúčenina 22-5 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 22-3 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

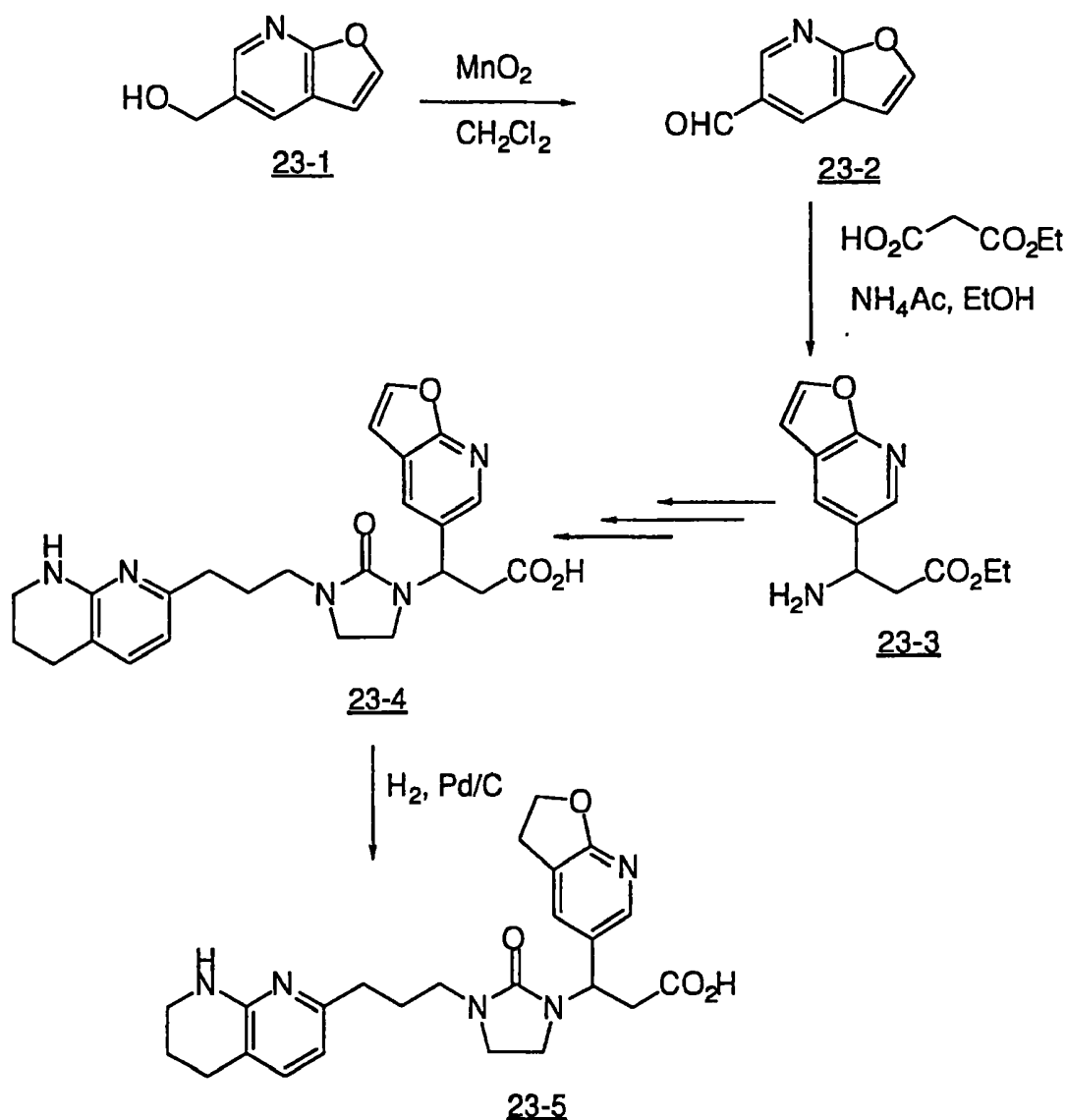
MS s vysokým rozlíšením, vypočítané 481,2198; stanovené 481,2194.

Kyselina 3(S)-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}propiónová (zlúčenina 22-6)

V nadpise uvedená zlúčenina 22-6 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 22-4 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

MS s vysokým rozlíšením, vypočítané 467,2417; stanovené 467,2411.

Schéma 23



Furo-[2,3-b]pyridín-5-karboxaldehyd (zlúčenina 23-2)

Roztok alkoholu 23-1 (M. Bhupathy *et al.*, J. Heterocycl. Chem. **32**, 1283 až 1287 (1995)) sa zmiešal s nadbytkom MnO_2 (10 ekvivalentov) a zmes sa 16 hodín miešala pri teplote miestnosti, potom sa filtrovala celitom a odparila, čím sa získala zlúčenina 23-2 vo forme bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,4 (25 % EtOAcv hexáne).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 10,22 (s, 1H), 9,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Etylester kyseliny 3-amino-3-(furo[2,3-b]pyridín-5-yl) propiónovej (zlúčenina 23-3)

Roztok obsahujúci aldehyd 23-2 (1,5 g, 10 milimolov), etylhydrogénmalonát (1,6 g, 20 milimolov) a octan amónny (3,8 g, 50 milimolov) v bezvodom etanole (125 ml) sa 8 hodín zahrieval na teplotu varu pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu miestnosti sa rozpúšťadlo odparilo a zvyšok sa rozdelil medzi nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a EtOAc; organická vrstva sa oddelila, sušila a skoncentrovala. Chromatografiou zvyšku sa získal aminoester 23-3 vo forme tuhej voskovej látky.

TLC R_f = 0,5 (20 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 80 % EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,13 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,20 (široký s, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Kyselina 3-furo[2,3-b]pyridín-6-yl-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}propiónová (zlúčenina 23-4)

V nadpise uvedená zlúčenina 23-4 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 23-3 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

TLC R_f = 0,30 (50 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 50 % EtOAc).

FAB MS, stanovené 450,1 (M+H).

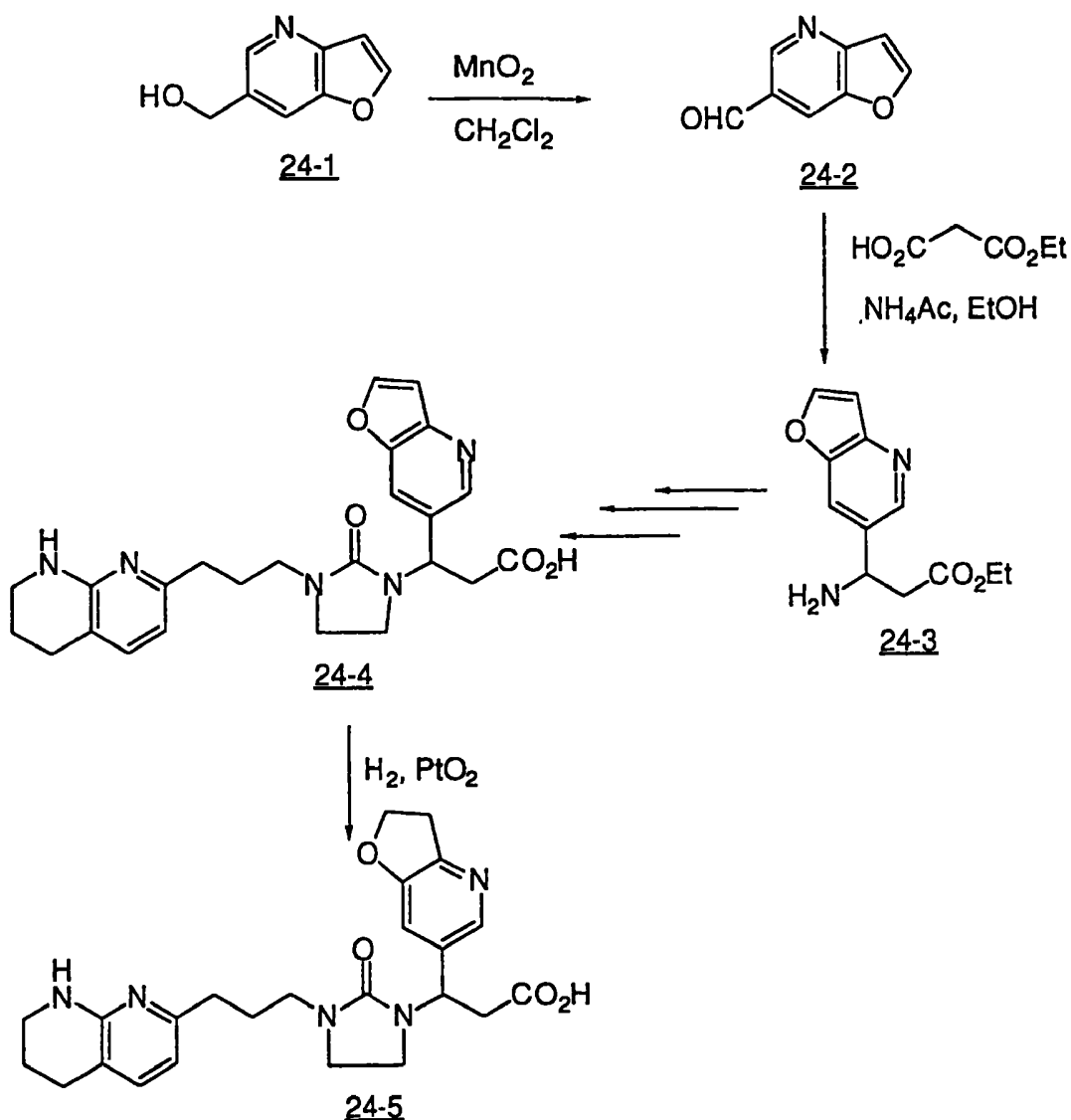
Kyselina 3-(2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}propiónová (zlúčenina 23-5)

Roztok zlúčeniny 23-4 (360 mg, 0,80 milimolu) v MeOH (10 ml) sa zmiešal s 10 % Pd/C (100 mg) a 18 hodín miešal pod tlakom vodíka. Potom sa katalyzátor odstránil filtráciou celitom a zvyšok sa chromatografoval (75 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 25 % EtOAc), čím sa získala zlúčenina 23-5 vo forme bezfarebnej sklovitej látky..

TLC R_f = 0,30 (50 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 50 % EtOAc).

FAB MS, stanovené 452,2 (M+H).

Schéma 24



Furo-[3,2-b]pyridín-5-karboxaldehyd (zlúčenina 24-2)

Roztok alkoholu 24-1 (J.M. Hoffman, Jr., Patent USA 4 808 595) sa zmiešal s nadbytkom MnO_2 (10 ekvivalentov) a zmes sa 16 hodín miešala pri teplote miestnosti, potom sa filtrovala celitom a odparila, čím sa získala zlúčenina 24-2 vo forme bielej tuhej látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 10,18 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

Etylester kyseliny 3-amino-3-(furo[3,2-b]pyridín-5-yl) propiónovej (zlúčenina 24-3)

Roztok obsahujúci aldehyd 24-2 (1,5 g, 10 milimolov), etylhydrogenmalonát (1,6 g, 20 milimolov) a octan amónny (3,8 g, 50 milimolov) v bezvodom etanole (125 ml) sa 8 hodín zahrieval na teplotu varu pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu miestnosti sa rozpúšťadlo odparilo a zvyšok sa rozdelil medzi nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a EtOAc; organická vrstva sa oddelila, sušila a skoncentrovala. Chromatografiou zvyšku sa získal aminoester 24-3 vo forme tuhej voskovej látky.

TLC R_f = 0,5 (20 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 80 % EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,20 (široký s, 2H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Kyselina 3-(furo[3,2-b]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}propiónová (zlúčenina 24-4)

V nadpise uvedená zlúčenina 24-4 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 24-3 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

TLC R_f = 0,56 (75 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 25 % EtOAc).

MS s vysokým rozlíšením, vypočítané 450,2117, stanovené 450,2136.

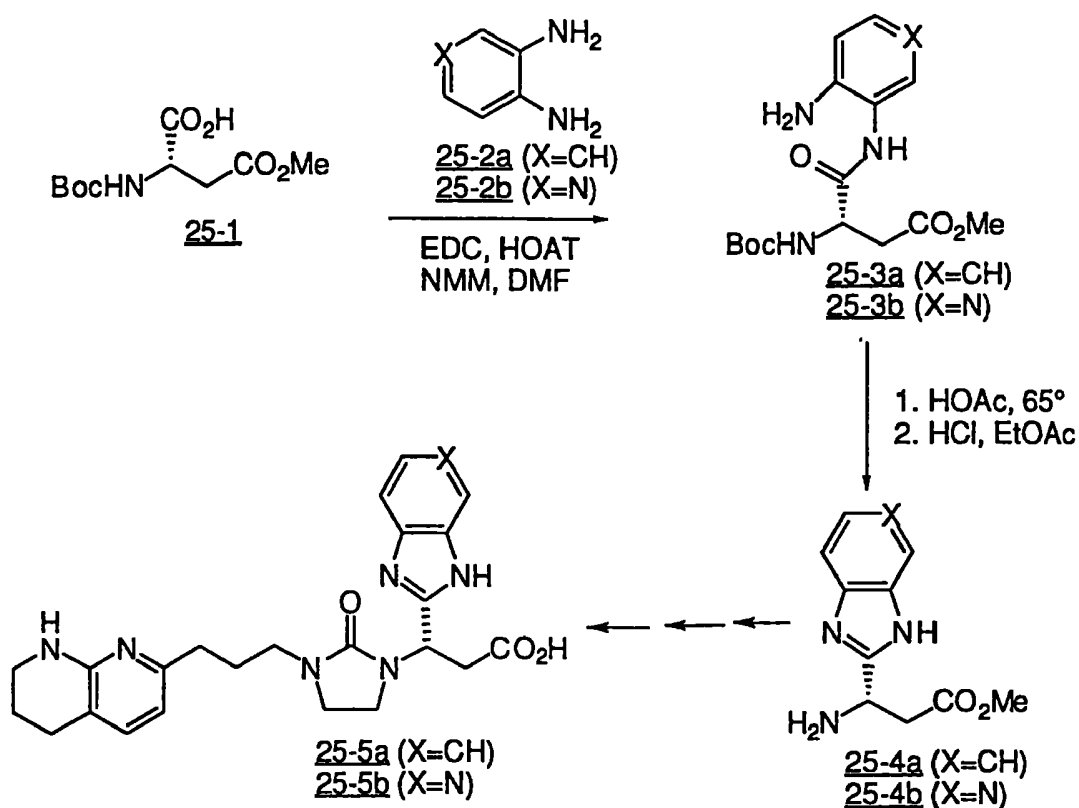
Kyselina 3-(2,3-dihydrofuro[3,2-b]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl}propiónová (zlúčenina 24-5)

Roztok zlúčeniny 24-4 (181 mg, 0,38 milimolu) v kyseline octovej (5 ml) sa zmiešal s PtO₂ (100 mg) a hodinu miešal pod tlakom vodíka. Potom sa katalyzátor odstránil filtráciou celitom a zvyšok sa chromatografoval (75 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 25 % EtOAc), čím sa získala zlúčenina 24-5 vo forme bezfarebnej sklovitej látky..

TLC R_f = 0,50 (75 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 25 % EtOAc).

MS s vysokým rozlíšením, vypočítané 452,2298, stanovené 452,2238.

Schéma 25



Metylester kyseliny *N*-(*S*)-2-amino-fenyl)-3-*tert*-butoxykarbonylamino-sukcinámovej (zlúčenina **25-3a**)

Zmes β-metylesteru Boc-L-aspartovej kyseliny **25-1** (5,0 g, 20,2 milimolov), *o*-fenyléndiamínu **25-2a** (2,2 g, 20,2 milimolov), EDC (3,9 g, 20,2 milimolov), HOAT (0,28 g, 2,02 milimolu) a NMM (6,7 ml, 60,7 milimolov) v DMF (50 ml) sa 18 hodín miešala pri teplote okolia. Potom sa reakčná zmes zriedila EtOAc (250 ml) a premyla nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nakoniec roztokom soli (každého 50 ml), potom sa sušila a odparila, čím sa získala zlúčenina **25-3a** vo forme žltej tuhej látky.

TLC R_f = 0,5 (95 % CHCl₃ a 5 % izopropanol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8,10 (šíroký s, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,8 (šíroký d, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 4,6 Hz, 16 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 5,1 Hz, 16 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

Metylester kyseliny 3(S)-amino-3-(benzimidazol-2-yl)-propiónovej (zlúčenina 25-4a)

Ester 25-3a (1,0 g, 3 milimoly) sa rozpustil v kyseline octovej (50 ml) a zahrieval 2 hodiny na 65 °C. Rozpúšťadlo sa potom odparilo, čím sa získal s Boc-chránený medziprodukt vo forme bielej tuhej látky. Surový materiál (920 mg, 2,43 milimolu) sa rozpustil v EtOAc, ochladil na 0 °C a nechal sa reagovať s plynným HCl, čím sa získala zlúčenina 25-4a vo forme hnedej tuhej látky.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,80 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

Kyselina 3(S)-(benzimidazol-2-yl)-3-(2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl)propiónová (zlúčenina 25-5a)

V nadpise uvedená zlúčenina 25-5a sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 25-4a obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

TLC R_f = 0,30 (50 % (EtOH/ NH_4OH / H_2O 20:1:1), 50 % EtOAc).

FAB MS, stanovené 449,2 (M+H).

Kyselina 3(S)-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-(2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl)propiónová (zlúčenina 25-5b)

V nadpise uvedená zlúčenina 25-5b sa pripravila ako sa uvádza hore s výnimkou náhrady *o*-fenyléndiamínu 3,4-diaminopyridínom.

TLC R_f = 0,25 (50 % (EtOH/ NH_4OH / H_2O 20:1:1), 50 % EtOAc).

FAB MS, stanovené 450,2 (M+H).

Schéma 26

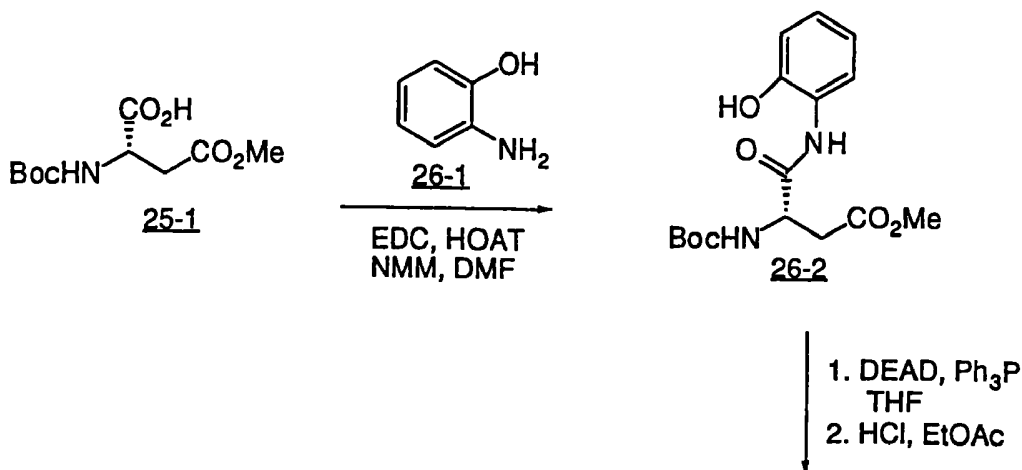
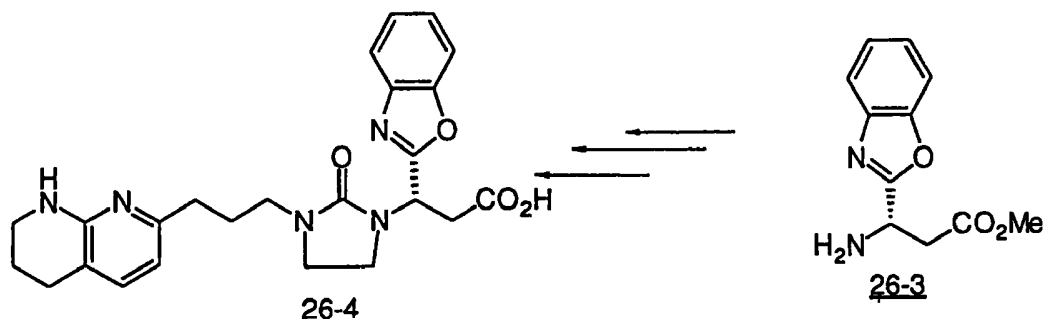


Schéma 26 – pokračovanie



Metylester kyseliny *N*-(*S*)-(2-hydroxy-fenyl)-3-*tert*-butoxykarbonylaminosukcinámovej (zlúčenina 26-2)

Zmes β -metylesteru Boc-L-aspartovej kyseliny (25-1) (5,0 g, 20,2 milimolov), 2-aminofenolu (26-1) (2,2 g, 20,2 milimolov), EDC (3,9 g, 20,2 milimolov), HOAT (0,28 g, 2,02 milimolu) a NMM (6,7 ml, 60,7 milimolov) v DMF (50 ml) sa 18 hodín miešala pri teplote okolia. Potom sa roztok zriedil EtOAc (250 ml) a premyl nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nakoniec roztokom soli (každého 50 ml), potom sa sušil a odparil a chromatografoval na oxide kremičitom (EtOAc), čím sa získala zlúčenina 26-2 vo forme bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,55 (EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,68 (široký d, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 4,6 Hz, 16 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 5,1 Hz, 16 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

Metylester kyseliny 3(*S*)-amino-(3-benzoxazol-2-yl)propiónovej (zlúčenina 26-2)

Ester 26-2 (2,0 g, 6,0 milimolov) sa rozpustil v bezvodom THF (150 ml) spolu s Ph₃P (1,58 g, 6,0 milimolov). Výsledný roztok sa ochladil na 0 °C a po kvapkách sa pridal roztok dietylazodikarboxylátu (1,53 g, 6,2 milimolov) v THF (25 ml). Potom sa chladiaci kúpeľ odložil a roztok sa cez noc miešal pri teplote okolia. Potom sa roztok skoncentroval a zvyšok sa chromatografoval (75 % EtOAc v hexáne), čím sa získal s Boc- chránený ester vo forme bezfarebnej sklovitej látky. Surový materiál (1,8 g, 5,0 milimolov) sa rozpustil v EtOAc, roztok sa ochladil na 0 °C a nechal sa reagovať s plynným HCl, čím sa získala zlúčenina 26-3 vo forme hnedej tuhej látky.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7,81 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 5,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (m, 2H).

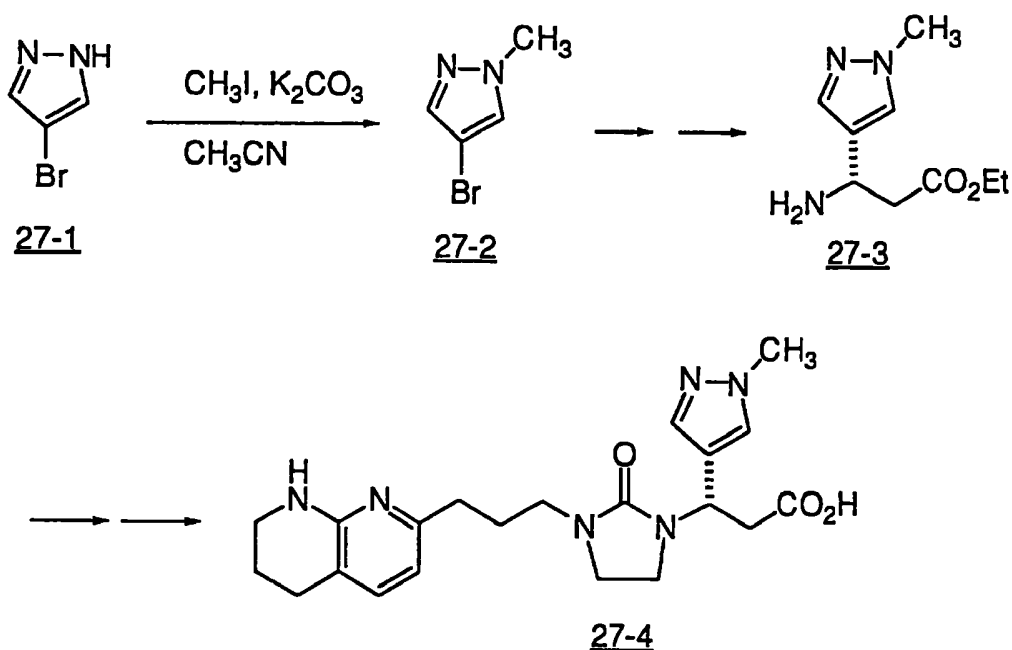
Kyselina 3(S)-(benzoxazol-2-yl-3-(2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl)propiónová (zlúčenina (26-4)

V nadpise uvedená zlúčenina 26-4 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 26-3 obdobným spôsobom, aký sa uvádza v Schéme 2.

TLC Rf = 0,40 (50 % (EtOH/NH₄OH/H₂O 20:1:1), 50 % EtOAc).

FAB MS, stanovené 450,3 (M+H).

Schéma 27



1-Metyl-4-brómpyrazol (zlúčenina 27-2)

Do zmesi 4-brómpyrazolu 27-1 (10 g, 38 milimolov) a K_2CO_3 (18,9 g, 136 milimolov) v CH_3CN (150 ml) sa pridal metyljodid (8,47 ml, 136 milimolov). Zmes sa 16 hodín miešala pri teplote miestnosti, potom sa odfiltrovala a odparila, čím sa získala zlúčenina 27-2 vo forme žltej olejovitej látky.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Eylester kyseliny 3(S)-amino-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-propiónovej (zlúčenina 27-3)

Bromid 27-2 sa premenil na aminoester 27-3 spôsobom, opísaným v Schéme 1. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,81 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,05 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Kyselina 3(S)-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)propyl]-imidazolidín-1-yl)propiónová (zlúčenina 27-4)

V nadpise uvedená zlúčenina 27-4 sa pripravila zo zlúčenín 2-9A a 27-3 obdobným spôsobom, aký sa opisuje v Schéme 2.

TLC $R_f = 0,24$ (etylacetát/EtOH/voda/ NH_4OH 15:10:1:1).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,14 až 3,53 (9H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,93 (m, 4H).

Schéma A

Syntéza rádioligandu na SPA analýzu

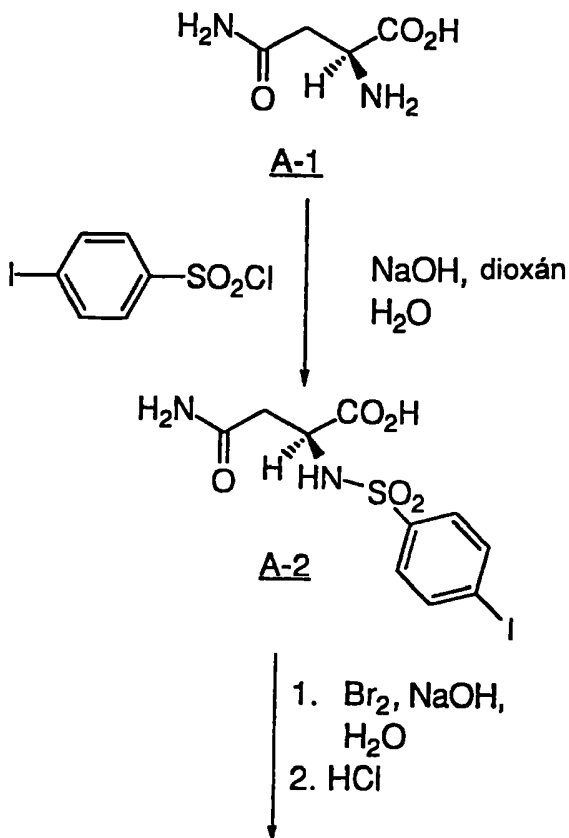


Schéma A – pokračovanie

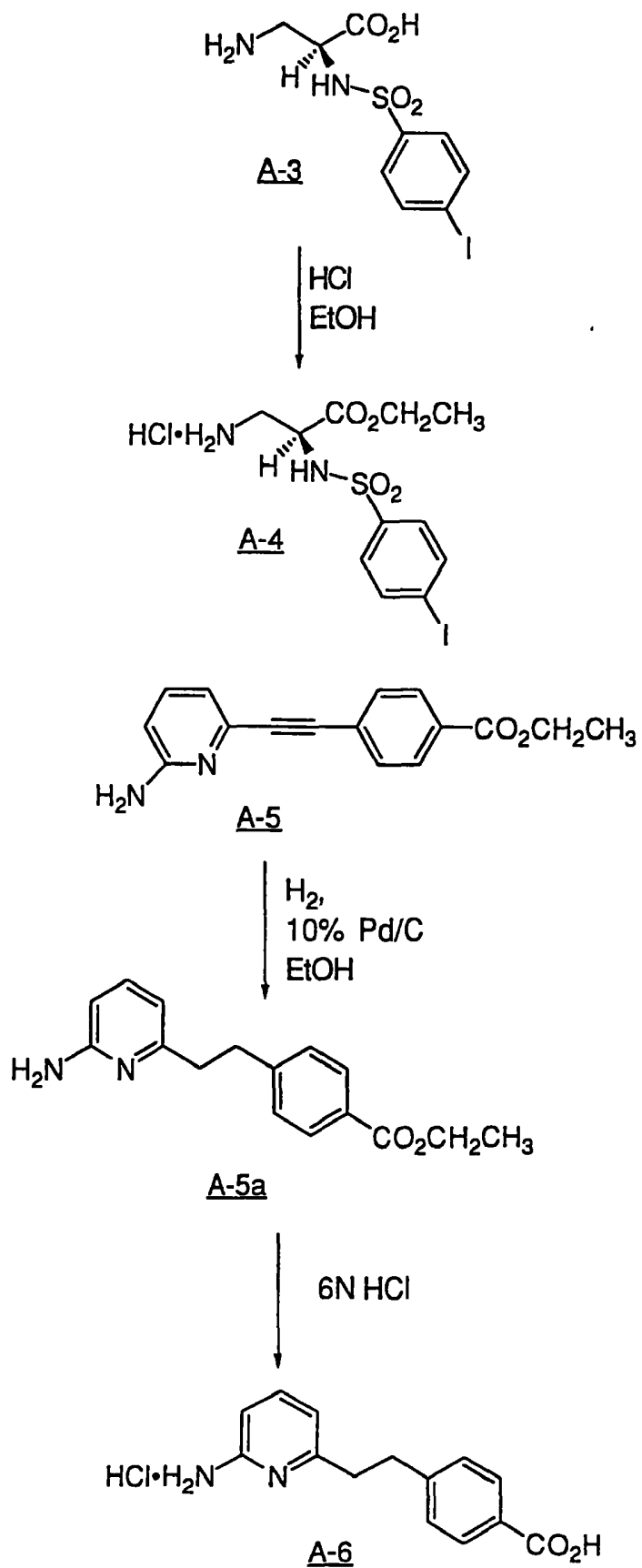
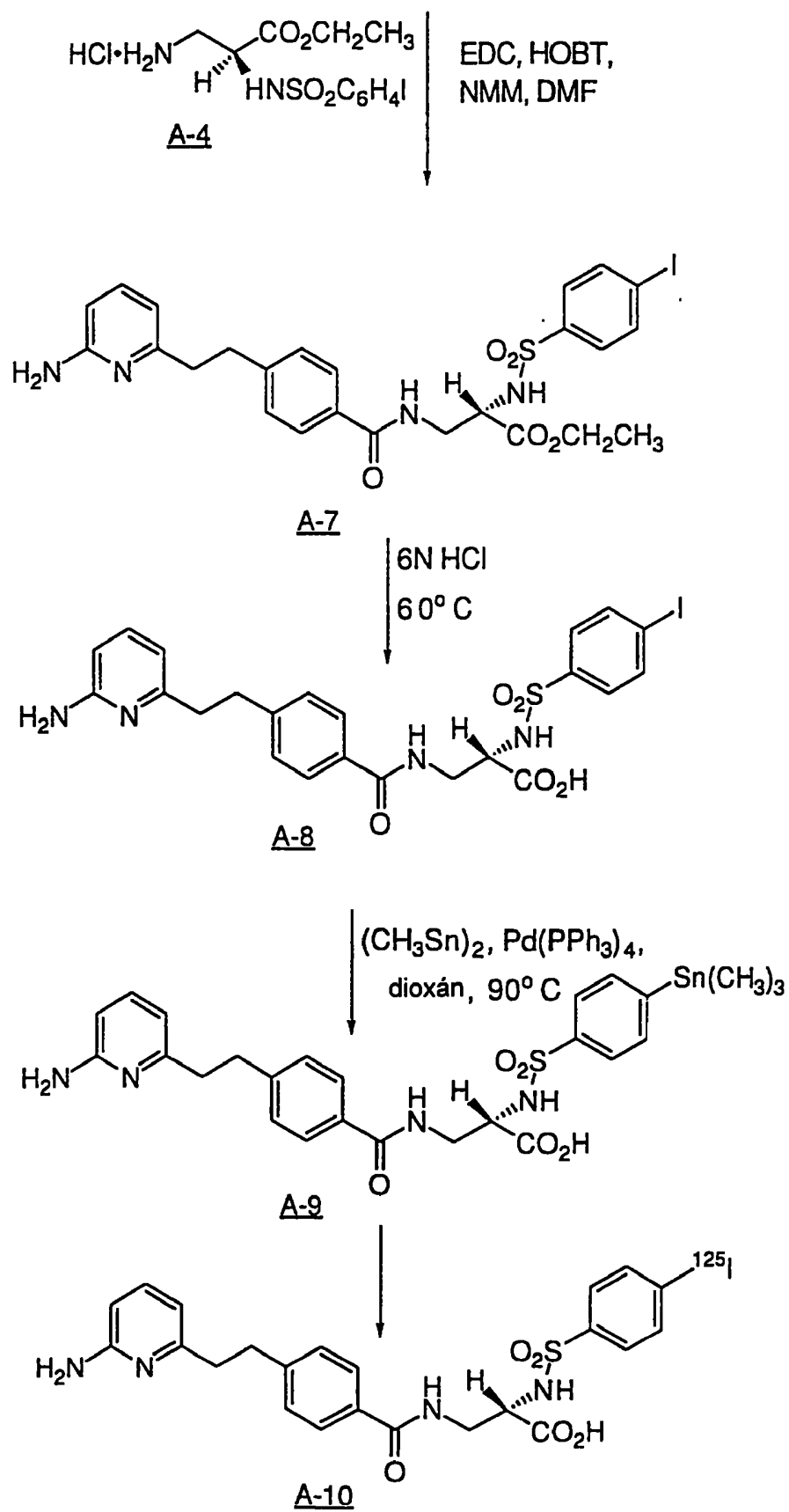


Schéma A - pokračovanie



***N*-(4-Jód-fenylsulfonylamino)-L-asparagín (zlúčenina A-2)**

Do roztoku kyseliny A-1 (4,39 g, 33,2 milimolov), NaOH (1,49 g, 37,2 milimolov), dioxánu (30 ml) a H₂O (30 ml) sa za miešania pri 0 °C pridal pipsylchlorid (10,34 g, 34,2 milimolov). Po 5 minútach sa pridal NaOH (1,49 g, 37,2 milimolov, rozpustený v 15 ml vody; chladiaci kúpeľ sa odložil. Po 2,0 hodinách sa reakčná zmes skoncentrovala. Zvyšok sa rozpustil vo vode (300 ml) a potom sa premyl EtOAc. Vodná časť sa ochladila na 0 °C, okyslila koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Tuhý podiel sa oddelil a premyl Et₂O, čím sa získala kyselina A-2 vo forme bielej tuhej látky.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) : δ 7,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,39 (m, 2H).

2(S)-(4-Jód-fenylsulfonylamino)-β-alanín (zlúčenina A-3)

Do roztoku NaOH (7,14 g, 181,8 milimolov) a H₂O (40 ml) sa za miešania pri 0 °C po kvapkách v priebehu 10 minút pridal bróm (1,30 g, 24,9 milimolov). Po 5 minútach sa v jednej dávke pridal roztok kyseliny A-2 (9,9 g, 24,9 milimolov) v NaOH (2,00 g, 49,8 milimolov) a H₂O (35 ml), vychladený na 0 °C. Po 20 minútovom miešaní pri 0 °C sa reakčná zmes zahriala na 90 °C, teplota sa udržiavala 30 minút; reakčná zmes sa potom opäť ochladila na 0 °C. Pridávaním koncentrovanej HCl po kvapkách sa pH reakčnej zmesi upravilo na ~7. Tuhý podiel sa oddelil, premyl EtOAc a sušil vo vákuu, čím sa získala kyselina A-3 vo forme bielej tuhej látky.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) : δ 8,02 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 5 Hz, 13 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H).

Hydrochlorid etyl-2(S)-(4-jód-fenylsulfonylamino)-β-alanínu (zlúčenina A-4)

Suspenziou kyseliny A-3 (4,0 g, 10,81 milimolov) v EtOH (50 ml) sa 10 minút pri 0 °C rýchlo prebublával plyný HCl. Chladiaci kúpeľ sa potom odstránil a reakčná zmes sa zahriala na 60 °C. Po 18 hodinách sa reakčná zmes skoncentrovala, čím sa získal ester A-4 vo forme bielej tuhej látky.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,25 (q, J = 5 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7 Hz, 3H).

Etyl-4-[2-(2-aminopyridín-6-yl)etyl]benzoát (zlúčenina A-5a)

Zmes esteru A-5 (700 mg, 2,63 milimolu) (prípravu pozri: Schéma 29 v PCT prihláške patentu WO95/32 710, z 7. decembra 1995), 10 % Pd/C (350 mg) a EtOH sa 20 hodín miešala pod tlakom vodíka (0,1 MPa). Reakčná zmes sa potom filtrovala vrstvou celitu a skoncentrovala, čím sa získal ester A-5a vo forme hnedej olejovitej látky.

TLC R_f = 0,23 (oxid kremičitý, 40 % EtOAc v hexáne).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7,95 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 6,43 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,37 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7 Hz, 3H).

Hydrochlorid 4-[2-(2-aminopyridín-6-yl)etyl]benzoovej kyseliny (zlúčenina A-6)

Suspenzia esteru A-5a (625 mg, 2,31 milimolu) v 6 M roztoku HCl (12 ml) sa približne 20 hodín zahrieva na 60 °C. Reakčná zmes sa potom skoncentrovala, čím sa získala kyselina A-6 vo forme hnedkastej tuhej látky.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,96 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,09 (m, 4H).

Etyl-4-[2-(2-aminopyridín-6-yl)etyl]benzoyl-2(S)-(4-jód-fenylsulfonylamino)- β -alanín (zlúčenina A-7)

Roztok kyseliny 15-6 (400 mg, 1,43 milimolov), amínu A-4 (686 mg, 1,57 milimolu), EDC (358 mg, 1,86 milimolu), HOBt (252 mg, 1,86 milimolu), NMM (632 μl , 5,72 milimolu) v DMF (10 ml) sa 20 hodín miešal. Reakčná zmes sa potom zriedila EtOAc a premyla nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom soli, sušila (MgSO_4) a skoncentrovala. Rýchlou chromatografiou (oxid kremičitý, EtOAc, potom 5 % izopropanolu v EtOAc) sa získal amid A-7 vo forme bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,4 (oxid kremičitý, 10 % izopropanolu v EtOAc).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,79 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 6 Hz, 14 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 8 Hz, 13 Hz, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7 Hz, 3H).

4-[2-(2-Aminopyridín-6-yl)etyl]benzoyl-2(S)-(4-jód-fenylsulfonylamino)- β -alanín
(zlúčenina A-8)

Roztok esteru A-7 (200 mg, 0,3213 milimolu) v 6 M roztoku HCl (30 ml) sa približne 20 hodín zahrieval na 60 °C. Reakčná zmes sa potom skoncentrovala. Rýchlou chromatografiou (oxid kremičitý, EtOAc/EtOH/ NH_4OH / H_2O 20:20:1:1) sa získala kyselina A-8 vo forme bielej tuhej látky.

TLC R_f = 0,45 (oxid kremičitý, EtOAc/EtOH/ NH_4OH / H_2O 20:20:1:1).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8,40 (m, 1H), 8,14 (široký s, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,27 (m, 3H), 6,34 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,85 (široký s, 2H), 3,89 (široký s, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,79 (m, 2H).

4-[2-(2-Aminopyridín-6-yl)etyl]benzoyl-2(S)-(4-trimetylstanyl-fenylsulfonylamino)- β -alanín (zlúčenina A-9)

Roztok jodidu A-8 (70 mg, 0,1178 milimolu), $[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}]_2$ (49 μl , 0,2356 milimolu), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mg) a dioxánu (7 ml) sa zahrieval na 90 °C. Po dvoch hodinách sa reakčná zmes skoncentrovala a potom čistila preparatívnou HPLC (Delta-Pak C_{18} , 15 μM 100 Å, 40 x 100 mm; 95:5 potom 5:95 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$), čím sa získala trifluóroctanová soľ. Uvedená soľ sa dispergovala v H_2O (10 ml), pridalo sa 5 kvapiek NH_4OH a potom sa lyofilizovala, čím sa získal amid A-9 vo forme bielej tuhej látky.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8,40 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (m, 5H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,95 až 7,52 (m, 2H), 6,45 (široký s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,86 (m, 2H).

4-[2-(2-Aminopyridín-6-yl)etyl]benzoyl-2(S)-4-¹²⁵Ijód-fenylsulfonylamino)-β-alanín
(zlúčenina A-10)

Jódové perličky (Pierce) sa pridali do dodávanej skúmavky s 5 mCi jodidu sodného (Na¹²⁵I) (Amersham, IMS30) a zmes sa 5 minút miešala pri teplote miestnosti. Pripravil sa roztok 0,1 mg zlúčeniny A-9 v 0,05 ml 10 % kyseliny sírovej v MeOH a ihneď sa pridala do skúmavky s Na¹²⁵I / jódovými perličkami. Po trojminútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridalo približne 0,04 až 0,05 ml NH₄OH tak , aby reakčná zmes mala pH 6 až 7. Celá reakčná zmes sa nastriekla do HPLC na čistenie (Vydac peptidová-proteínová C-18 kolóna, 4,6 x 250 mm, lineárny gradient 10 % acetonitrilu (0,1 % (TFA):H₂O (0,1 % TFA) až po 90 % acetonitrilu (0,1 % (TFA):H₂O (0,1 % TFA) v priebehu 30 minút, 1 ml.min⁻¹). Retenčná doba zlúčeniny A-10 v uvedených podmienkach je 17 minút. Podiely, obsahujúce hlavnú časť rádioaktivity sa spojili, lyofilizovali a zriedili etanolom, čím sa získala približne 1 mCi zlúčenina A-10, ktorá sa koeluovala na HPLC spolu s autentickou vzorkou A-8.

Prístrojové zariadenie

Analytická a preparačná HPLC sa vykonala s použitím zariadenia Waters 600E Perline Multi Solvent Delivery System s 0,1 ml hlavami a injektorom Rheodyne 7125 a s použitím snímača Waters 990 Photodiode Array Detector s FC203 Microfraction Collector od Gilsona. Na analytickú a preparačnú HPLC sa použila kopolóna Vydac peptid-protein C-18 Column, 4,6 x 250 mm a C-18 Brownlee Modular Guard Column. Na HPLC analýzu použitý acetonitril bol v kvalite Fischer Optima grade. Použil sa HPLC rádiodetektor fy Beckman typ 170 Radioisotope Detector. Na analytickú a preparačnú HPLC sa použila Vydac C-18 proteín-peptid Column, 3,9 x 250 mm. Roztoky radioaktívnych látok sa koncentrovali s použitím odstredivky Speedvac Vacuum Centrifuge. Kalibračné krivky a chemické koncentrácie sa stanovovali s použitím spektrofotometra Hewlett Packard, Model 8452A UV/Vis Diode Array Spectrophotometer. Rádioaktivity vzoriek sa určovali čítačom Packard A5530 Gamma Counter.

Použité skúšobné postupy na stanovenie väzby α_vβ₃ a α_vβ₅ a kostnej resorpčnej inhibičnej účinnosti zlúčenín podľa tohto vynálezu sa opisujú v ďalšom texte.

Jamková analýza vstrebávania kosti (kostnej resorpcie)

Keď sa osteoklasty zúčastňujú vstrebávania kosti, môžu spôsobovať vznik jamiek na povrchu kosti na ktorej pôsobia. Preto na hodnotenie zlúčenín na ich schopnosť inhibovať osteoklasty možno využiť určovanie schopnosti osteoklastov exkavovať uvedené resorpčné jamky za prítomnosti hodnotených inhibičných zlúčenín.

Na skúšky sa pripravili 200 μm hrubé konšekutívne rezy z 6 mm valcovej strednej časti bovinnej stehennej kosti pomocou diamantovej píly (Isdomet, Beuler, Ltd., Lake Bluff, IL, USA). Kostné rezy sa pred použitím spojili, vložili do 10 % etanolového roztoku a zmrazili.

Pred skúškami sa bovinné rezy čistili dvojnásobnou ultrasonikáciou vo vode, každý rez vždy dvadsať minút. Vyčistené rezy sa vložili do 96 jamkových platní tak, že vždy boli vedľa seba dva kontrolné (porovnávacie) pruhy a jeden pre každé dávkovanie hodnotenej zlúčeniny. Každý pruh predstavoval trojmo alebo štvormo vykonávané skúšky. Uvedené kostné rezy v 96 jamkových platniach sa sterilizovali UV žiarením. Pred inkubáciou osteoklastmi sa kostné rezy hydratovali pridaním 0,1 ml α -MEM, pH 6,9 obsahujúcom 5 % fetálneho bovinného séra a 1 % penicilínu/-streptomycínu.

Dlhé kosti z 7 až 14 dňových potkanov (New Zealand White Hare) sa rozdelili na rezy, očistili od mäkkého tkaniva a vložili do α -MEM, obsahujúcom 20 mM HEPES. Kosti sa delili nožnicami až sa dosiahla hrúbka pod 1 mm. Rezy sa vložili do 50 ml skúmaviek v objeme po 25 ml. Skúmavky sa ručne mierne pretrepávali (60 cyklov) a tkanivá sa potom nechali 1 minútu sedimentovať. Supernatant sa oddelil. Pridalo sa ďalších 25 ml uvedeného prostredia a pretrepávanie a sedimentácia sa opakovali. Druhý supernatant sa spojil s prvým. Počet buniek sa stanovil počítaním s vylúčením erytrocytov (typicky $\sim 2 \cdot 10^7$ buniek. ml^{-1}). Pripravila sa suspenzia buniek, obsahujúca $5 \cdot 10^6$ buniek. ml^{-1} v α -MEM, obsahujúcom 5 % fetálneho bovinného séra, 10 nM $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ a penicilín-streptomycín. 200 μl alikvotné časti sa pridali k rezom bovinných kostí (200 mm x 6 mm) a inkubovali sa 2 hodiny pri 37 °C vo vlhčenej atmosfére s 5 % CO_2 . Prostredie sa starostlivo oddelilo mikropipetou a pridalo sa čerstvé prostredie, obsahujúce skúšané zlúčeniny. Kultúry sa 48 hodín

inkubovali a hodnotili na c-telopeptid (fragmenty $\alpha 1$ reťazca I. typu kolagénu) pomocou zariadenia Crosslaps for Culture Media (Herley, Dánsko).

Bovinné kostné rezy sa 20 až 24 hodín exponovali osteoklastmi a pripravili sa na vyfarbenie. Z každého kostného rezu sa odstránilo tkanivové kultivačné prostredie. Každá jamka sa premyla 200 ml H_2O , potom sa kostné rezy ustálili 20 minútovým pôsobením 2,5 % glutaraldehydu, 0,1 M roztokom kakodylátu, pH 7,4. Po ustálení sa všetky zvyšky buniek odstránili 2 minútovou ultrasonikáciou v prítomnosti 0,25 M roztoku NH_4OH a následnou dvojnásobnou ultrasonikáciou (vždy po 15 minút) v H_2O . Kostné rezy sa ihneď farbili 6 až 8 minútovým účinkom 1 % roztoku toluidínovej modrej a 1 % boraxu.

Po vysušení skúšobných a porovnávacích kostných rezov sa počítali resorpčné jamky. Resorpčné jamky sa pozorovali fluorescenčným mikroskopom Microphot Fx (Nikon) s použitím polarizačného filtra Nikon IGS. Výsledky účinku skúšaných dávok sa porovnali s kontrolnými a určili sa výsledné IC_{50} hodnoty pre každú z hodnotených zlúčenín.

Primeranosť extrapolácie údajov z týchto skúšok na chorobné stavy cicavcov (vrátane človeka) je podporovaná poznatkami, uvedenými v publikácii Sato, M. *et al.*, Journal of Bone and Mineral Research, 5(No 1), 31 až 40 (1990), ktorá sa tu ako celok zahŕňa týmto odkazom. Uvedená publikácia uvádza, že sa určité biofosfonáty použili klinicky a ukázali sa ako účinné v liečbe Pagetovej choroby, malignej hyperkalcémie, osteolytických lézií produkovaných metastázami a úbytku kostnej hmoty, spôsobenej imobilizáciou alebo nedostatočnosťou sexuálnych hormónov. Tie isté biofosfonáty sa potom hodnotili hore opísanou jamkovou resorpčnou analýzou na potvrdenie korelácie medzi známym klinickým použitím a kladným prejavom v skúške.

EIB analýza

Duong *et al.*, J. Bone Miner. Res. 8, S378 (1993) opisuje systém na expresiu ľudského integrínu $\alpha v \beta 3$. Usudzuje sa, že uvedený integrín stimuluje zachytávanie osteoklastov v kostnej matrici, pretože protilátky proti integrínu, alebo molekuly obsahujúce RGD ako je echistatin (EP 382 451) môžu účinne blokovať resorpciu kosti.

Reakčná zmes:

1. 175 μ l tlmivého roztoku TBS (50 mM Tris-hydrochloridu, pH 7,2, 150 mM NaCl, 1 % BSA, 1mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂).
2. 25 μ l bunkového extraktu (zriedený s 100 mM oktylglykozidového tlmivého roztoku na 2 000 cpm/25 μ l).
3. ¹²⁵I-echistatin (25 μ l/50 000 cpm) (pozri EP 382 451).
4. 25 μ l tlmivý roztok (celková väzba) alebo neznačkovaný echistatin (nešpecifická väzba).

Reakčná zmes sa potom hodinu inkubovala pri teplote miestnosti. Neviazaný a viazaný α v β 3 sa oddelili filtráciou; použilo sa zariadenie Skatron Cell Harvester. Filtre (vopred navlhčené 10 minút v 1,5 % polyetylénimíne) sa potom premyli premývacím tlmivým roztokom (50 mM Tris HCl, 1 mM CaCl₂/MgCl₂, pH 7,2). Filter sa potom analyzoval gamma čítačom.

SPA analýza

Materiály

1. Perličky (Scintillation Proximity Beads – SPA) aglutinínu pšeničných klíčkov; Amersham.
2. Oktylglykopyranozid; Calbiochem.
3. HEPES; Calbiochem.
4. NaCl; Fischer.
5. CaCl₂; Fischer.
6. MgCl₂; Sigma.
7. Fenylmetylsulfonylfuorid (PMSF); Sigma.
8. Optiplate; Packard.
9. Zlúčenina A-10, (špecifická aktivita 500 až 1 000 Ci/milimol).
10. Skúšobná zlúčenina.
11. Čistený integrínový receptor, α v β 3 sa čistil z buniek 293 preexprimovaním α v β 3 (Duong *et al.*, J. Bone Mineral. Res. 8, 378 (1993)) podľa Pytelu (Methods in Enzymology, 144, 475 (1987)).

12. Vázbový tlmivý roztok: 50 mM HEPES, pH 7,8, 100 mM NaCl, 1 mM $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$, 0,5 mM PMSF.
13. 50 mM oktylglukozid vo väzbovom tlmivom roztoku; 50-OG tlmíč.

Postup

1. Predúprava SPA perličiek:

500 mg lyofilizovaných perličiek sa najprv štyrikrát premylo 200 ml 50-OD tlmivého roztoku a raz 100 ml väzbového tlmivého roztoku; potom sa perličky znova dispergovali v 12,5 ml väzbového tlmivého roztoku.

2. Príprava SPA perličiek a receptorovej zmesi

V každej skúmvke sa dispergovalo 2,5 μl (40 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$) predupravených perličiek v 97,5 μl väzbového tlmivého roztoku a 20 μl tlmivého roztoku 50-OG. Za miešania a pri teplote miestnosti sa k suspenzii perličiek pridalo 5 μl (~30 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) čisteného receptora a suspenzia sa 30 minút miešala. Potom sa zmes odstredovala 4 minúty pri teplote 4 °C pri 2 500 otáčkach za minútu v odstredivke GPR Benchtop Centrifuge firmy Beckmann. Získané peletky sa znova dispergovali v 50 μl väzbového tlmivého roztoku a 25 μl tlmíča 50-OG.

3. Reakcia

Do príslušných jamiek platne Optiplate sa postupne pridali:

- (a) Receptorová/perličková zmes (75 μl);
- (b) vždy po 25 μl nasledujúcich: skúšaná zlúčenina, väzbový tlmivý roztok pre celkovú väzbu alebo A-8 pre nešpecifickú väzbu (konečná koncentrácia 1 μM).
- (c) A-10 vo väzbovom tlmivom roztoku (25 μl , konečná koncentrácia 40 pM);
- (d) väzbový tlmivý roztok (125 μl);
- (e) každá platňa sa uzavrela pomocou tesnenia platní od fy Packard a inkubovala sa pri 4 °C cez noc za premiešavania.

4. Platne sa vyhodnocovali čítačom TOPCOUNT firmy Packard

5. Výpočet; % inhibície sa vypočítalo:

A = celkový počet pulzov

B = nešpecifické pulzy

C = pulzy vzorky

$$\% \text{ inhibície} = [\{ (A-B) - (C-B) \} / (A-B)] \times 100$$

Analýza OCFORM

Osteoblastom podobné bunky (bunky 1,8), pôvodne odvodené z myši calvaria sa naniesli na jamkové kultivačné tkanivové platne Corning 24 v α -MEM médiu, obsahujúcim ribo- a deoxyribonukleozidy, 10 % fetálneho bovinného séra a penicilín-streptomycín. Bunky sa očkovali ráno v počte 40 000 na jamku. Popoludní sa pripravili bunky kostnej drene z šesťtyždňových samčiek myši Balb/C nasledovne: myši sa utratili, odobrala sa píšťala a uložila sa do hore uvedeného média. Konce sa odrezali a dreň sa vypláchla z dutiny do skúmavky pomocou 1 ml injekčnej striekačky s ihlou veľkosti 27,5. Dreň sa suspendovala pipetovaním hore a dole. Suspenzia sa prefiltrovala $>100 \mu\text{m}$ nylonovým filtrom. Výsledná suspenzia sa odstredila pri 350 x g po dobu 7 minút. Pelety sa opäť suspendovali a vzorka sa zriedila v 2 % kyseline octovej až do lýzy červených krviniek. Hemacytometrom sa určil počet ostávajúcich buniek. Uvedené bunky sa znova peletovali a znova suspendovali na koncentráciu $1 \cdot 10^6$ buniek. ml^{-1} . Do každej jamky s 1,8 bunkami sa pridalo 50 μl suspenzie, čo znamená 50 000 buniek na jamku. Ďalej sa pridala 1,25-dihydroxy-vitamín D_3 (D_3) tak, aby sa v každej jamke dosiahla konečná koncentrácia 10 nM. Kultúry sa inkubovali pri 37 °C vo vlhkej atmosfére, obsahujúcej 5 % CO_2 . Po 48 hodinách sa vymenilo prostredie za čerstvé. 72 hodín po pridaní kostnej drene sa pridali skúšané zlúčeniny v čerstvom prostredí, obsahujúcom D_3 , vždy štvormo. Po ďalších 48 hodinách sa skúšané zlúčeniny pridali znova, opäť s čerstvým prostredím, obsahujúcom D_3 . Po ďalších 48 hodinách sa prostredie oddelilo, bunky sa 10 minút fixovali 10 % formaldehydom v fosforečnanom tlmenom soľnom roztoku pri teplote miestnosti a nasledovalo 1 až 2 minútové pôsobenie etanolu-acetónu (1:1) a sušenie na vzduchu. Bunky sa potom farbili na fosfatázu, odolnú kyseline vínnej nasledovne: bunky sa pri teplote miestnosti farbili 10 až 15 minút 50 mM acetátovým tlmivým roztokom o pH 5,0, obsahujúcom 30 mM vínanu sodného, 0,3 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ farbiva (Fast Red Violet LB Salt) a 0,1 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ Naftol AS-MX fosfátu. Po vyfarbení sa platne dostatočne opláchli deionizovanou vodou a vysušili

na vzduchu. V každej jamke sa určil počet viacjadrových, pozitívne vyfarbených buniek.

Analýza väzby $\alpha v\beta 5$

Duong *et al.*, v J. Bone Miner. Res. 11, 290 (1996) opísal systém na expresiu ľudského $\alpha v\beta 5$ integrínového receptora.

Materiály

1. Prostredia a roztoky, použité v tejto analýze boli zakúpené od firmy BRL / Gibco, s výnimkou BSA; BSA a chemikálie boli od firmy Sigma.
2. Vázbové prostredie: HBSS s 1 mg.ml^{-1} teplom inaktivovanej BSA bez mastnej kyseliny a 2 mM CaCl_2 .
3. Glukózaminidázový substrátový roztok: $3,75 \text{ mM } p\text{-nitrofenyl-}N\text{-acetyl-}\beta\text{-D-glukózaminidu}$, $0,1 \text{ M}$ roztok citranu sodného, $0,25 \%$ Tritonu, pH 5,0.
4. Glycín-EDTA vyvolávací roztok: 50 mM glycínu, 5 mM EDTA, pH 10,5.

Postupy

1. Platne (96 jamkové, Nunc Maxi Sorp) sa cez noc pri 4°C pokryli ľudským vitronektínom ($3 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$) v 50 mM uhličitanového tlmiaceho roztoku (pH 9,6), použilo sa $100 \text{ }\mu\text{l}$ na jamku. Platne sa potom opláchli 2 x s DPBS a blokovali s 2% BSA v DPBS po dobu 2 hodín pri teplote miestnosti. Po ďalšom opláchnutí (2 x) s DPBS sa platne použili na analýzu väzby buniek.
2. 293 ($\alpha v\beta 5$) bunky sa nechali rásť v MEM prostredí v prítomnosti 10% fetálneho telacieho séra až do 90% konfluencie. Bunky sa potom uvoľnili pomocou 1X Trypsínu/EDTA a 3 x premyli bezsérovým MEM. Bunky sa resuspendovali vo väzbovom prostredí ($3 \cdot 10^5$ buniek. ml^{-1}).
3. Skúšané zlúčeniny sa pripravili ako série riedení pri dvojnásobných koncentráciách a pridávali sa po $50 \text{ }\mu\text{l}$ na jamku. Potom sa pridala suspenzia buniek, tiež $50 \text{ }\mu\text{l}$ na jamku. Platne sa inkubovali hodinu pri 37°C s 5% CO_2 , aby sa umožnila väzba.

4. Nepriľnuté bunky sa odstránili miernym oplachovaním platní (3 x) s DPBS a potom sa inkubovali s glukózaminidázovým substrátovým roztokom (100 μ l na jamku) cez noc pri teplote miestnosti (v tme). Na zistenie počtu buniek sa určila štandardná krivka glukózaminidázovej aktivity pre každý pokus pridaním vzoriek bunkovej suspenzie priamo do jamiek, obsahujúcich uvedený enzýmový substrátový roztok.
5. Ďalší deň sa pridalo 185 μ l na jamku roztoku glycínu/EDTA a odčítala sa absorbancia pri 405 nm s použitím čítača platní V-Max Plate reader (Molecular Devices). Vypočítala sa stredná hodnota absorbancie (4 jamky na jednu skúšku). Potom sa s použitím programu Softmax kvantifikoval počet viazaných buniek pre každú koncentráciu liečiva porovnávaním so štandardnou krivkou buniek.

Príklady farmaceutických prostriedkov

V špecifickom uskutočnení perorálneho prostriedku je 100 mg zlúčeniny podľa tohto vynálezu sformulovaných s dostatočne jemnou laktózou tak, že celkové množstvo 580 až 590 mg napĺňa tvrdú želatínovú kapsulu o veľkosti 0.

Typické zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa podrobili skúškam a zistilo sa, že sa viažu na ľudský α v β 3 integrín. U týchto zlúčenín sa vo všeobecnosti zistilo, že pri SPA analýze majú hodnoty IC₅₀ nižšie ako 100 nM.

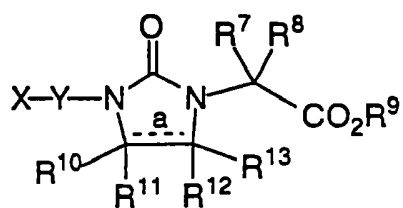
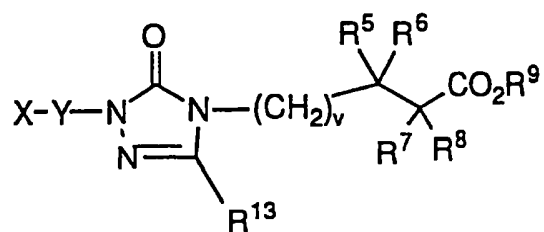
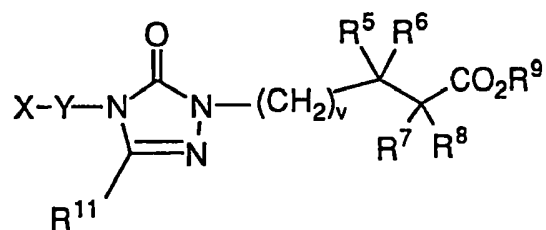
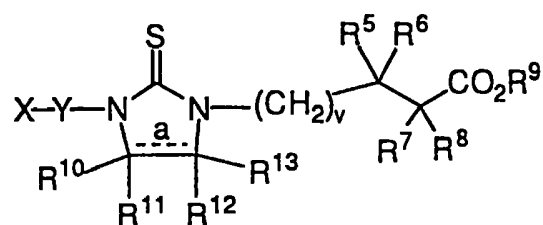
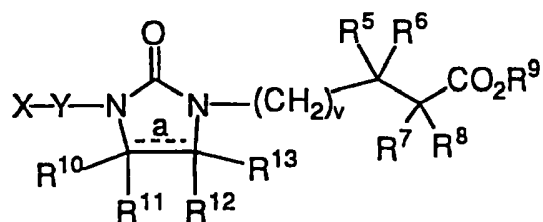
Typické zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa podrobili skúškam a vo všeobecnosti sa zistilo, že v koncentráciách približne 1 μ M inhibujú $\geq$ 50 % naviazaní α v β 5 exprimujúcich buniek k platniám, pokrytých vitronektínom, v koncentráciách približne 1 μ M.

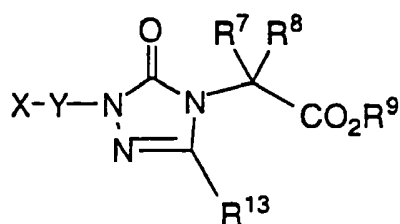
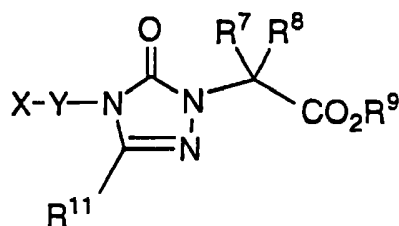
Hoci sa vynález opisuje a objasňuje pomocou určitých jeho výhodných uskutočnení, odborníkom v danej oblasti je zrejmé, že možno uskutočniť rôzne zmeny, úpravy a náhrady bez toho, aby sa odklonili od rozsahu a zámeru tohto vynálezu. Napríklad možno použiť účinné dávkovanie iné ako sú hore uvádzané výhodné dávky a to napríklad v dôsledku rozdielností odozvy cicavca, liečeného na úporné kostné poruchy spôsobené vstrebávaním kostnej hmoty, alebo na iné, hore uvedené indikácie zlúčenín podľa tohto vynálezu. Podobne sa môžu pozorovať

zmeny špecifických farmakologických odoziev podľa a v závislosti od určitej vybranej účinnej zlúčeniny alebo od prítomnosti farmaceutického nosiča ako aj od typu formulácie a zvoleného spôsobu podávania; predpokladané zmeny alebo rozdielnosti vo výsledkoch sú považované za zhodné s predmetom a spôsobmi podľa tohto vynálezu. Je preto zrejmé, že vynález je vymedzený iba rozsahom nárokov, ktoré sa uvádzajú v ďalšom texte a že uvedené nároky môžu byť chápané v čo najširšom, hoci primeranom rozsahu.

PATENTOVÉ NÁROKY

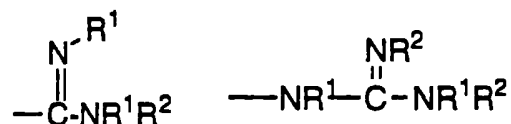
1. Zlúčeniny štruktúrneho vzorca vybraného zo skupiny, ktorá zahŕňa:





v ktorých prerušovaná čiara a znamená jednoduchú alebo dvojité väzbu; za predpokladu, že a znamená dvojité väzbu, potom dvojitou väzbou viazané uhlíkové atómy sú substituované iba s R^{10} a R^{12} ;

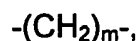
X je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z

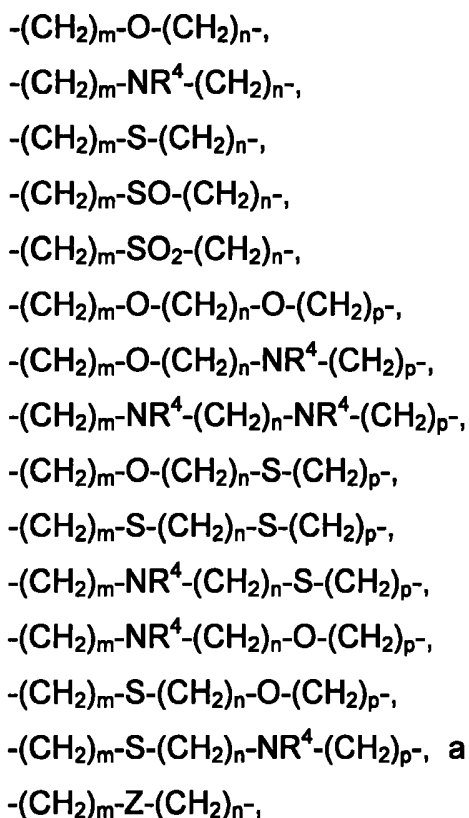


5 alebo 6 členného monocyklického aromatického alebo nearomatického kruhového systému, ktorý má 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, v ktorom v kruhu viazané dusíkové atómy sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 ; a

9 až 14 členného polycyklického kruhového systému, v ktorom jeden alebo viac kruhov je (sú) aromatický (é) a v ktorom uvedený polycyklický kruhový systém má 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, pričom dusíkové atómy viazané v kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 ;

Y sa vyberie zo skupiny, ktorá pozostáva zo zoskupení





kde Z je 3 až 10 členný monocyklický alebo polycyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, pričom dusíkové atómy viazané v kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 , v ktorých každý metylénový (CH_2) uhlíkový atóm v Y, iný ako v R^4 , môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R^3 ; a

kde R^1 a R^2 sú vzájomne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z atómov alebo zoskupení:

vodík, halogén, C_{1-10} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{3-8} -cykloheteroalkyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloheteroalkyl- C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-8} -alkyl, amino, amino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-3} -acylamino, C_{1-3} -acylamino- C_{1-8} -alkyl, $(C_{1-6}$ -alkyl) $_p$ amino, $(C_{1-6}$ -alkyl) $_p$ amino- C_{1-8} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkoxy, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, trifluóretoxy, C_{1-8} -alkyl-S(O) $_p$, $(C_{1-8}$ -alkyl) $_p$ -aminokarbonyl, C_{1-8} -

alkyloxykarbonylamino, $(C_{1-8}\text{-alkyl})_p\text{-aminokarbonyloxy}$, $(\text{aryl-}C_{1-8}\text{-alkyl})_p\text{amino}$, $(\text{aryl})_p\text{amino}$, $\text{aryl-}C_{1-8}\text{-alkylsulfonylamino}$ a $C_{1-8}\text{-alkylsulfonylamino}$;

alebo dva R^1 substituenty, ak sú na rovnakom uhlíkovom atóme, vytvárajú spolu s uvedeným uhlíkovým atómom ku ktorému sú viazané karbonylovú skupinu;

R^3 je vždy vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa:

vodík,

aryl,

$C_{1-10}\text{-alkyl}$,

$\text{aryl-(CH}_2)_r\text{-O-(CH}_2)_s\text{-}$,

$\text{aryl-(CH}_2)_r\text{-S(O)}_p\text{-(CH}_2)_s\text{-}$,

$\text{aryl-(CH}_2)_r\text{-C(O)-(CH}_2)_s\text{-}$,

$\text{aryl-(CH}_2)_r\text{-C(O)-N(R}^4\text{)-(CH}_2)_s\text{-}$,

$\text{aryl-(CH}_2)_r\text{-N(R}^4\text{)-C(O)-CH}_2)_s\text{-}$,

$\text{aryl-(CH}_2)_r\text{-N(R}^4\text{)-(CH}_2)_s\text{-}$,

halogén,

hydroxyl,

oxo,

trifluórmetyl,

$C_{1-8}\text{-alkylkarbonylamino}$,

$\text{aryl-}C_{1-5}\text{-alkoxy}$,

$C_{1-5}\text{-alkoxykarbonyl}$,

$(C_{1-8}\text{-alkyl})_p\text{-aminokarbonyl}$,

$C_{1-6}\text{-alkylkarbonyloxy}$,

$C_{3-8}\text{-cykloalkyl}$,

$(C_{1-6}\text{-alkyl})_p\text{-amino}$,

$\text{amino-}C_{1-6}\text{-alkyl}$,

$\text{arylamino-karbonyl}$,

$\text{aryl-}C_{1-5}\text{-alkylamino-karbonyl}$,

aminokarbonyl ,

$\text{aminokarbonyl-}C_{1-6}\text{-alkyl}$,

hydroxykarbonyl ,

$\text{hydroxykarbonyl-}C_{1-6}\text{-alkyl}$,

HC≡C-(CH₂)_t,
C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t,
C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t,
aryl-C≡C-(CH₂)_t,
C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t,
CH₂=CH-(CH₂)_t,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-amino,
(aryl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_p-aminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,

aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,

aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl, a
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl;

alebo dva substituenty R³, ak sú na rovnakom uhlíkovom atóme, vytvárajú spolu s uvedeným uhlíkovým atómom ku ktorému sú viazané karbonylovú skupinu alebo cyklopropylovú skupinu,

pričom každá z alkylových skupín R³ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až troma substituentami R¹,

a za predpokladu, že každá skupina R³ je vybraná tak, že uhlíkový atóm (uhlíkové atómy), ku ktorému (ktorým) je R³ viazaná vo výslednej zlúčenine je (sú) viazaný (viazané) najviac k jednému heteroatómu;

R⁴ je vždy nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
aminokarbonyl,
C₃₋₈-cykloalkyl,
amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl,
(aryl-C₁₋₅-alkyl)_p-aminokarbonyl,
hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino C₂₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino C₂₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkylsulfonyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonyl,
aryloxykarbonyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonyl,
C₁₋₈-alkylkarbonyl,

arylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl,
aminosulfonyl,
C₁₋₈-alkylaminosulfonyl,
(aryl)_p-aminosulfonyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonyl,
arylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,
aryltiokarbonyl, a
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,

pričom každá z alkylových skupín R⁴ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹;

R⁵ a R⁶ sú vzájomne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
C₁₋₁₀-alkyl,
aryl-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
halogén,
hydroxyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₅-alkoxy,
C₁₋₅-alkoxykarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
C₃₋₈-cykloalkyl,

(C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
amino-C₁₋₆-alkyl,
arylamino-karbonyl,
aryl-C₁₋₅-alkylamino-karbonyl,
amino-karbonyl,
amino-karbonyl-C₁₋₆-alkyl,
hydroxy-karbonyl,
hydroxy-karbonyl-C₁₋₆-alkyl,
HC≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
aryl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-amino,
(aryl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-karbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,

arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,

C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl, a
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl;

alebo substituenty R⁵ a R⁶ spolu, ak sú na rovnakom uhlíkovom atóme, vytvárajú spolu s uvedeným uhlíkovým atómom ku ktorému sú viazané karbonylovú skupinu, pričom každá z alkylových skupín R⁵ a R⁶ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹,

a za predpokladu, že každá skupina R⁵ a R⁶ je vybraná tak, že uhlíkový atóm (uhlíkové atómy), ku ktorému (ktorým) sú R⁵ a R⁶ viazané vo výslednej zlúčenine, je (sú) viazaný (viazané) najviac k jednému heteroatómu;

R⁷ a R⁸ sú vzájomne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
aryl,
C₁₋₁₀-alkyl,
aryl-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-CH₂-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
halogén,

hydroxyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₅-alkoxy,
C₁₋₅-alkoxykarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
C₃₋₈-cykloalkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
amino-C₁₋₆-alkyl,
arylamino-karbonyl,
aryl-C₁₋₅-alkylaminokarbonyl,
aminokarbonyl,
aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
hydroxykarbonyl,
hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
HC≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
aryl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-amino,

(aryl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_p-amino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_p-aminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylkarbonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylamino-karbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,

(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl a
C₇₋₂₀-polycyklyl-C₀₋₈-alkylsulfonylamino;

pričom každá z alkylových skupín R⁷ a R⁸ je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R¹,

a za predpokladu, že každá skupina R⁷ a R⁸ je vybraná tak, že uhlíkový atóm (uhlíkové atómy), ku ktorému (ktorým) sú R⁷ a R⁸ viazané vo výslednej zlúčenine, je (sú) viazaný (viazané) najviac k jednému heteroatómu;

R⁹ je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,

C₁₋₈-alkyl,

aryl,

aryl-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonyloxy-C₁₋₄-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkylkarbonyloxy-C₁₋₄-alkyl
C₁₋₈-alkylaminokarbonylmetylén a
C₁₋₈-dialkylaminokarbonylmetylén;

R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ sú vzájomne nezávislé od seba vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa

vodík,
C₁₋₈-alkyl,
aryl,
halogén,
hydroxyl,
aminokarbonyl,
C₃₋₈-cykloalkyl,
amino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl,
hydroxykarbonyl,
(aryl-C₁₋₅-alkyl)_paminokarbonyl,
hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₆-alkyl)_pamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_pamino-C₂₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkylsulfonyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonyl,
aryloxykarbonyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonyl,
C₁₋₈-alkylkarbonyl,
arylkarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl,
aminosulfonyl,
C₁₋₈-alkylaminosulfonyl,
(aryl)_p-aminosulfonyl,

(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminosulfonyl,
C₁₋₆-alkylsulfonyl,
arylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,
aryltiokarbonyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonyl,
aryl-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-,
aryl-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
HC≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-C≡C-(CH₂)_t-,
aryl-C≡C-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-C≡C-(CH₂)_t-,
CH₂=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₃₋₇-cykloalkyl-CH=CH-(CH₂)_t-,
aryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-CH=CH-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkyl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₆-alkylaryl-SO₂-(CH₂)_t-,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₅-alkoxy,
C₁₋₅-alkoxykarbonyl,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonyl,
C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_pamino,

aminokarbonyl-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkoxy,
aryl-C₁₋₆-alkoxy,
(aryl)_pamino,
(aryl)_pamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_pamino,
(aryl-C₁₋₆-alkyl)_pamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonyloxy,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyloxy,
(C₁₋₆-alkyl)_paminokarbonyloxy,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_paminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_paminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,

aminosulfonylamino- C_{1-6} -alkyl,
(C_{1-8} -alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C_{1-8} -alkyl)_p-aminosulfonylamino- C_{1-6} -alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino- C_{1-6} -alkyl,
(aryl- C_{1-8} -alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl- C_{1-8} -alkyl)_p-aminosulfonylamino- C_{1-6} -alkyl,
 C_{1-6} -alkylsulfonyl,
 C_{1-6} -alkylsulfonyl- C_{1-6} -alkyl,
arylsulfonyl- C_{1-6} -alkyl,
aryl- C_{1-6} -alkylsulfonyl,
aryl- C_{1-6} -alkylsulfonyl- C_{1-6} -alkyl,
 C_{1-6} -alkylkarbonyl,
 C_{1-6} -alkylkarbonyl- C_{1-6} -alkyl,
arylkarbonyl- C_{1-6} -alkyl,
aryl- C_{1-6} -alkylkarbonyl,
aryl- C_{1-6} -alkylkarbonyl- C_{1-6} -alkyl,
 C_{1-6} -alkyltiokarbonylamino,
 C_{1-6} -alkyltiokarbonylamino- C_{1-6} -alkyl,
aryltiokarbonylamino- C_{1-6} -alkyl,
aryl- C_{1-6} -alkyltiokarbonylamino,
aryl- C_{1-6} -alkyltiokarbonylamino- C_{1-6} -alkyl,
(C_{1-8} -alkyl)_p-aminokarbonyl- C_{1-6} -alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonyl- C_{1-6} -alkyl,
(aryl- C_{1-8} -alkyl)_paminokarbonyl, a
(aryl- C_{1-8} -alkyl)_paminokarbonyl- C_{1-6} -alkyl;

alebo R^{10} a R^{12} spolu s uhlíkom, na ktorý sú viazané vytvárajú 5 až 7 členný monocyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý má 0, 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S, v ktorom v kruhu viazané dusíkové atómy sú nesubstituované alebo substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 ,

pričom každá z alkylových skupín R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} je alebo nesubstituovaná, alebo je substituovaná jedným až tromi substituentami R^1 ;

pričom

každé m je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 6;

každé n je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 6;

každé p je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 2;

každé r je vždy nezávisle celé číslo od 1 do 3;

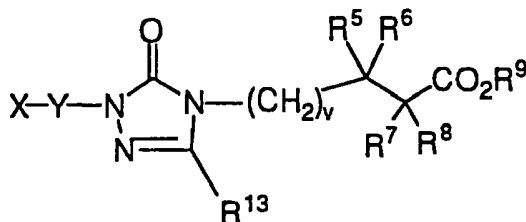
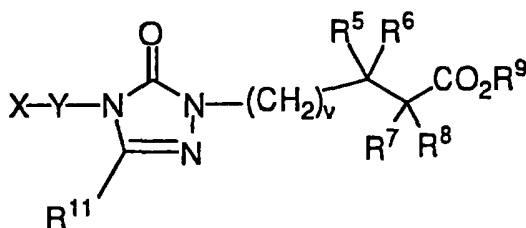
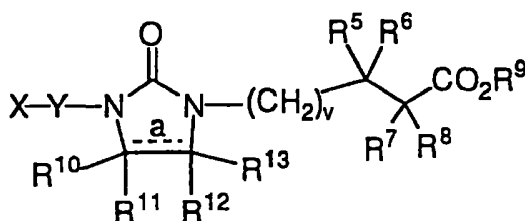
každé s je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 3;

každé t je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 3; a

každé v je vždy nezávisle celé číslo od 0 do 2;

a farmaceuticky prípustné soli uvedených zlúčenín.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá má štruktúrny vzorec vybraný zo skupiny, zahŕňajúcej

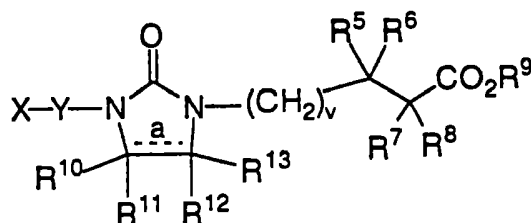


v ktorých prerušovaná čiara a znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu; za predpokladu, že a znamená dvojitú väzbu, potom dvojitou väzbou viazané uhlíkové atómy sú substituované iba s R^{10} a R^{12} ;

X v uvedených zlúčeninách podľa tohto vynálezu znamená 6-členný monocyklický aromatický kruhový systém, ktorý má 1 alebo 2 dusíkové atómy pričom každý uhlíkový atóm kruhu je nesubstituovaný alebo substituovaný s jedným substituentom R^1 , alebo X znamená

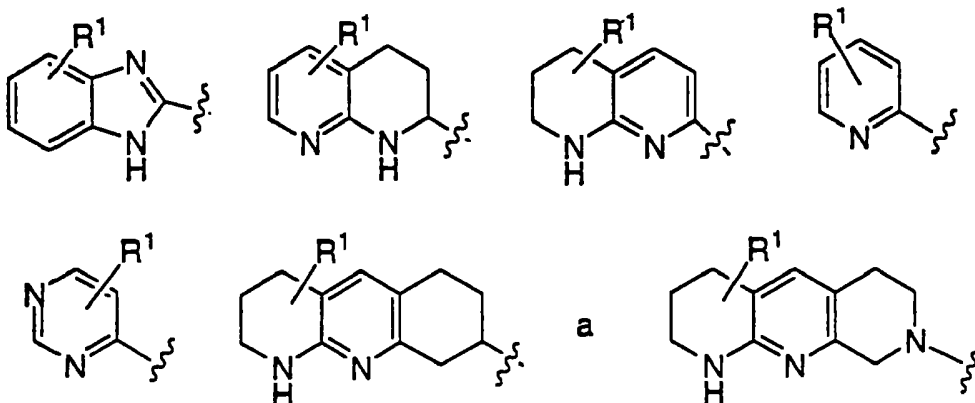
9- až 14-členný polycyklický kruhový systém, pričom jeden alebo viac kruhov sú aromatické kruhy, pričom polycyklický kruhový systém má 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z N, O a S; pričom dusíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo sú substituované jedným substituentom R^1 a uhlíkové atómy kruhu sú nesubstituované alebo substituované jedným alebo dvoma substituentami R^1 .

3. Zlúčenina podľa nároku 2, ktorá má štruktúrny vzorec

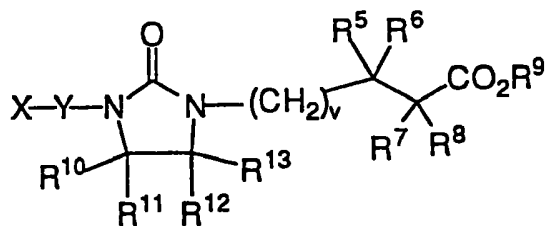


v ktorom prerušovaná čiara a znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu; za predpokladu že predstavuje dvojitú väzbu, atómy uhlíka s dvojitou väzbou sú substituované iba s R^{10} a R^{12} ; a

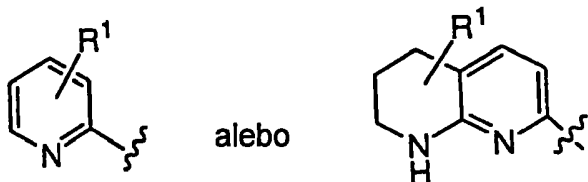
X sa vyberie zo skupiny, pozostávajúcej z:



4. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorá má štruktúrny vzorec



5. Zlúčenina podľa nároku 4, v ktorej X je



6. Zlúčenina podľa nároku 5, v ktorej Y je vybrané zo skupiny, zahŕňajúcej

- (CH₂)_m-,
- (CH₂)_m-O-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-NR⁴-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-S-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-SO-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-,
- (CH₂)_m-O-(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-,
- (CH₂)_m-O-(CH₂)_n-NR⁴-(CH₂)_p-,
- (CH₂)_m-NR⁴-(CH₂)_n-NR⁴-(CH₂)_p-,
- (CH₂)_m-NR⁴-(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-,

pričom každý metylénový (CH₂) uhlíkový atóm v Y, iný ako v R⁴, môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R³.

7. Zlúčenina podľa nároku 6, v ktorom Z sa vyberie zo skupiny, zahŕňajúcej

- (CH₂)_m-,
- (CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, a
- (CH₂)_m-NR⁴-(CH₂)_n-,

pričom každý metylénový (CH_2) uhlíkový atóm v Y, iný ako v R^4 , môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R^3 ,
m a n sú celé čísla od 0 do 4, a
v je 0.

8. Zlúčenina podľa nároku 7, v ktorom Y je $(\text{CH}_2)_m$ alebo $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^4\text{-(CH}_2)_n-$, pričom každý metylénový (CH_2) uhlíkový atóm v Y, iný ako v R^4 , môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami R^3 .

9. Zlúčenina podľa nároku 8, v ktorom každé R^3 je nezávisle vybrané zo skupiny, zahŕňajúcej

vodík,
fluór,
trifluórmetyl,
aryl,
 C_{1-8} -alkyl,
aryl- C_{1-6} -alkyl,
hydroxyl,
oxo,
arylamínokarbonyl,
aryl- C_{1-5} -alkylaminokarbonyl,
aminokarbonyl a
aminokarbonyl- C_{1-6} -alkyl;

a každé R^4 sa nezávisle vyberie zo skupiny, zahŕňajúcej

vodík,
aryl,
 C_{3-8} -cykloalkyl,
 C_{1-8} -alkyl,
 C_{1-8} -alkylkarbonyl,
arylkarbonyl,
 C_{1-6} -alkylsulfonyl,
arylsulfonyl,

aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonyl,
C₁₋₈-alkylaminokarbonyl,
aryl-C₁₋₅-alkylaminokarbonyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonyl a
C₁₋₈-alkoxykarbonyl.

10. Zlúčenina podľa nároku 9, pričom každé R⁶, R⁷ a R⁸ sú vodík; R⁵ sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa:

vodík,
aryl,
C₁₋₈-alkyl,
aryl-C≡C-(CH₂)_t-,
aryl-C₁₋₆-alkyl,
CH₂=CH-(CH₂)_t- a
HC≡C-(CH₂)_t-.

11. Zlúčenina podľa nároku 10, pričom R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ sa každé nezávisle vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, aryl, C₁₋₆-alkyl a aryl-C₁₋₆-alkyl.

12. Zlúčenina podľa nároku 10, pričom R⁹ sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, metyl a etyl.

13. Zlúčenina podľa nároku 12, pričom R⁹ je vodík.

14. Zlúčenina podľa nároku 9, pričom R⁵, R⁶ a R⁸ každé je vodík a R⁷ sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa:

vodík,
aryl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino,
arylkarbonylamino,

arylsulfonylamino,
C₁₋₈-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryloxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino,
aryl-C₁₋₈-alkoxykarbonylamino-C₁₋₈-alkyl,
C₁₋₈-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino,
aryl-C₁₋₆-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
arylamino karbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino,
(aryl-C₁₋₈-alkyl)_p-aminosulfonylamino-C₁₋₆-alkyl,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino,
C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl,
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino a
aryl-C₁₋₆-alkyltiokarbonylamino-C₁₋₆-alkyl.

15. Zlúčenina podľa nároku 14, pričom R^7 sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa:

vodík,
aryl,
 C_{1-8} -alkylkarbonylamino,
aryl- C_{1-6} -alkylkarbonylamino,
arylkarbonylamino,
 C_{1-8} -alkylsulfonylamino,
aryl- C_{1-6} -alkylsulfonylamino,
arylsulfonylamino,
 C_{1-8} -alkoxykarbonylamino,
aryl- C_{1-8} -alkoxykarbonylamino,
arylamínokarbonylamino,
(C_{1-8} -alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(aryl- C_{1-8} -alkyl)_p-aminokarbonylamino,
(C_{1-8} -alkyl)_p-aminosulfonylamino, a
(aryl- C_{1-8} -alkyl)_p-aminosulfonylamino.

16. Zlúčenina podľa nároku 15, pričom R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} sa nezávisle na sebe vyberú zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, aryl, C_{1-6} -alkyl a aryl- C_{1-6} -alkyl.

17. Zlúčenina podľa nároku 15, pričom R^9 sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, metyl a etyl.

18. Zlúčenina podľa nároku 17, pričom R^9 je vodík.

19. Zlúčenina podľa nároku 9, vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa
3(*S*)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(etiny)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(etiny)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(etiny)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, trifluóracetátová soľ,

3(*S*)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, bis(trifluóracetátová) soľ,

3(*R*)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2-fluór-bifeny-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2-fluór-bifeny-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2-fluór-bifeny-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(4-etoxy-3-fluórfeny-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(4-etoxy-3-fluórfeny-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(4-etoxy-3-fluórfeny-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, trifluóracetátová soľ,

3(*S*)-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

2-(*S*)-benzénsulfonylamino-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3-(*S*)-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,

3(*R*)-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,

3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,

3(*S*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-(3-{3-[6-(4-metoxy-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl}-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-propiónová kyselina,

3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-(3-{3-[6-(4-metoxy-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl}-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-propiónová kyselina,

3-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-(3-{3-[6-(4-metoxy-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl}-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-propiónová kyselina,

3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(*S*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,

3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,

3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina
3(*S*)-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina
a farmaceuticky prípustné soli uvedených zlúčenín.

20. Zlúčenina podľa nároku 19, vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa

3(*S*)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(etinyľ)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*R*)-(etinyľ)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-4-metyl-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, bis(trifluóracetátová) soľ,

3(*R*)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-amino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(S)-(2-fluór-bifeny-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(R)-(2-fluór-bifeny-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(R)-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(4-etoxy-3-fluórfeny-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(R)-(4-etoxy-3-fluórfeny-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(5-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(R)-(5-etoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(R)-(5-hydroxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-(S)-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,
3(R)-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-pent-4-énová kyselina,
3(S)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{3-[3-[6-(4-metoxi-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(R)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{3-[3-[6-(4-metoxi-benzylamino)-pyridín-2-yl]-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(S)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,

3-{3-[3-(6-amino-pyridín-2-yl)-propyl]-2-oxo-imidazolidín-1-yl}-3(*R*)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-1,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(3-oxo-3,4-dihydro-1*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(3,4-dihydro-2*H*-1-oxa-4,5-diaza-naftalén-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(furo[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(furo[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*R*)-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina.

21. Zlúčenina podľa nároku 20, vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa zlúčeniny:

3(*S*)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(*S*)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,

3(S)-(6-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(4-metoxychinolín-7-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, bis(trifluóracetátová) soľ,
3(S)-(6-metylamino-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(5-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(furo[2,3-b]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(furo[3,2-b]pyridín-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(benzimidazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
3(S)-(benzoxazol-2-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina,
a farmaceuticky prípustné soli uvedených zlúčenín.

22. Zlúčenina podľa nároku 21, vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa:

3(S)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónovú kyselinu,
3(S)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónovú kyselinu,
3(S)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónovú kyselinu,
3(S)-(6-etoxy-pyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónovú kyselinu, a
3(S)-(4-etoxy-3-fluórfenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónovú kyselinu,
a ich farmaceuticky prípustné soli.

23. Zlúčenina podľa nároku 22, ktorou je 3(S)-(2,3-dihydro-benzofurán-6-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, alebo jej farmaceuticky prípustná soľ.

24. Zlúčenina podľa nároku 22, ktorou je 3(S)-(6-metoxypyridín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, alebo jej farmaceuticky prípustná soľ.

25. Zlúčenina podľa nároku 22, ktorou je 3(S)-(chinolín-3-yl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridín-2-yl)-propyl]-imidazolidín-1-yl}-propiónová kyselina, alebo jej farmaceuticky prípustná soľ.

26. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 a farmaceuticky prípustný nosič.

27. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripraví zmiešaním zlúčeniny podľa nároku 1 a farmaceuticky prípustného nosiča.

28. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zmieša zlúčenina podľa nároku 1 a farmaceuticky prípustný nosič.

29. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že účinnú zložku je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa

- a) organický bisfosfonát alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ alebo ester,
- b) estrogenový receptorový modulátor,
- c) cytotoxickú/antiproliferačnú látku,
- d) matricový metaloproteinázový inhibítor,
- e) inhibítor rastových faktorov, odvodených epidermálne, alebo odvodených od fibroblastov alebo od doštičiek,
- f) inhibítor VEGF,
- g) inhibítor Flk-1/KDR, Flt-1, Tck/Tie-2 alebo Tie-1,
- h) inhibítor katepsínu K, a

- i) prenylačný inhibítor ako je farnesylový transferázový inhibítor alebo geranylgeranylový transferázový inhibítor, alebo dvojitý farnesylový/-geranylgeranylový transferázový inhibítor;

a ich zmesi.

30. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 29, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že účinná zložka sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa:

- a) organický bisfosfonát alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ alebo ester,
- b) estrogenový receptorový modulátor,
- c) inhibítor katepsínu K;

a ich zmesi.

31. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 30, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že organický bisfosfonát alebo jeho farmaceuticky prípustná soľ alebo ester je trihydrát alendronátu (mono)sodného.

32. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 29, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že účinná zložka sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa:

- a) cytotoxickú/antiproliferačnú látku,
- b) matricový metaloproteinázový inhibítor,
- c) inhibítor rastových faktorov, odvodených epidermálne, alebo odvodených od fibroblastov alebo od doštičiek,
- d) inhibítor VEGF,
- e) inhibítor Flk-1/KDR, Flt-1, Tck/Tie-2 alebo Tie-1;

alebo ich zmesi.

33. Zlúčenina podľa nároku 1 v kombinácii s radiačnou terapiou na výrobu liečiva na liečenie rastu nádoru u cicavca.

34. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 26 na vyvolanie integrínového receptorového antagonistického účinku u cicavca.

35. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 26 na liečbu alebo prevenciu stavu sprostredkovaného antagonizmom integrínového receptora cicavca.

36. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 26 na inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty u cicavca.

37. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 30 na inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty u cicavca.

38. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 32 na liečbu rastu nádoru u cicavca.

39. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 na vyvolanie integrínového receptorového antagonizujúceho účinku u cicavca.

40. Použitie podľa nároku 39, kde integrínový receptorový antagonizujúci účinok je $\alpha v \beta 3$ antagonizujúci účinok.

41. Použitie podľa nároku 40, kde $\alpha v \beta 3$ antagonizujúci účinok je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty, restenózy, angiogenézy, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, zápalov, vírusového ochorenia a rastu nádoru.

42. Použitie podľa nároku 41, kde $\alpha v \beta 3$ antagonizujúci účinok je inhibícia vstrebávania kostnej hmoty.

43. Použitie podľa nároku 39, kde integrínový receptorový antagonizujúci účinok je $\alpha v \beta 5$ antagonizujúci účinok.

44. Použitie podľa nároku 43, kde $\alpha v \beta 5$ antagonizujúci účinok je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty, restenózy, angiogenézy,

diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, zápalov, vírusového ochorenia a rastu nádoru.

45. Použitie podľa nároku 39, kde integrínový receptorový antagonizujúci účinok je zdvojený $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ antagonizujúci účinok.

46. Použitie podľa nároku 45, kde zdvojený $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ antagonizujúci účinok je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa inhibíciu vstrebávania kostnej hmoty, restenózy, angiogenézy, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, zápalov, vírusového ochorenia a rastu nádoru.

47. Použitie podľa nároku 39, kde integrínový antagonizujúci účinok je $\alpha\nu\beta 6$ antagonizujúci účinok.

48. Použitie podľa nároku 47, kde $\alpha\nu\beta 6$ antagonizujúci účinok je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa angiogenézu, zápalové odozvy a hojenie rán.