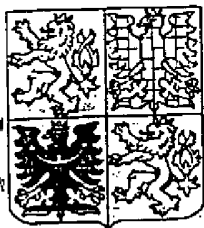


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 12.12.92

(32) 23.12.91

(31) 91/9127252

(33) GB

(40) 15.02.95

(21) 1535-94

(13) A3

6(51)

C 07 D 471/04

A 61 K 31/435

// (C07 D 471/04

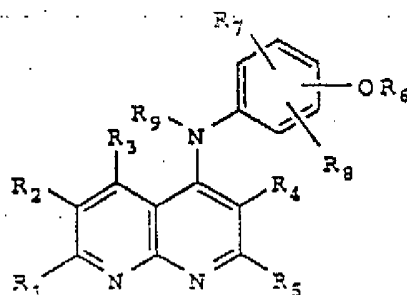
C07 D 221:00)

(71) THE BOOTS COMPANY PLC, Nottingham, GB;

(72) Armitage Bernard John, Nottingham, GB;  
Bowen John Gareth, Nottingham, GB;  
Crossley Malcolm John, Nottingham, GB;  
Hunneyball Ian Michael, Nottingham, GB;  
Leslie Bruce William, Nottingham, GB;  
Miller Thomas Kerr, Nottingham, GB;  
Spowage Michael, Nottingham, GB;

(54) Terapeuticky účinné látky

(57) Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde značí  $R_1$  atom vodíku, alkylovou, hydroxylovou, karboxylalkenylovou, alkoxykarbonylalkenylovou, hydroxyalkylovou, alkoxykarbonylalkylovou, alkoxylovou, halogenovanou alkyllovou, karboxylovou, alkoxykarbonylovou nebo alkanoylamínoskupinu,  $R_2$  značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxylovou, hydroxylovou, alkanoyloxyskupinu nebo fenoxyskupinu,  $R_3$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu,  $R_4$  značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou, alkanoylovou, benzoylovou, karbamoylovou, alkylovou skupinu, karboxylovou, hydroxyalkylovou skupinu nebo alkylthioskupinu,  $R_5$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu,  $R_6$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu (popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty, jako je hydroxylová skupina, atom halogenu nebo aminoskupina obecného vzorce  $-NR_{12}R_{13}$ ), zbytek alicyklického uhlovodíku se 3 až 12 atomy uhlíku, fenylový zbytek, (cykloalkyl)alkylovou nebo benzylovou skupinu,  $R_7$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou, trifluormethoxylovou, alkylovou, karboxylovou nebo alkoxylovou skupinu,  $R_8$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou, trifluormethoxylovou skupinu, alkylovou nebo alkoxylovou skupinu, a  $R_9$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu. Sloučeniny vzorce I jsou antirevmaticky účinné. Farmaceutické kompozice, které tyto sloučeniny obsahují a způsob jejich výroby, jsou rovněž popsány.



(I)

## Terapeuticky účinné látky

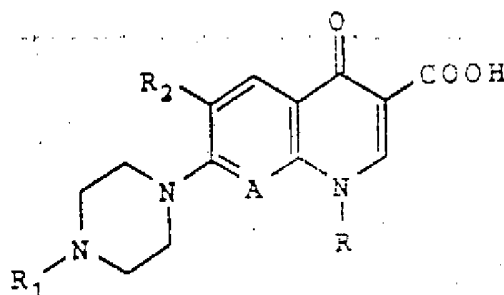
### Oblast techniky

Vynález se týká terapeuticky účinných látek, zejména substituovaných 4/5/-amino-1,8-naftyridinů, způsobů jejich výroby, farmaceutických kompozic, které je obsahují a jejich terapeutické účinnosti jako antirevmaticky účinných látek.

### Dosavadní stav techniky

Revmatoidní artritida se běžně léčí protizánětlivými léčivými, která zmírňují symptomy, ale neovlivňují postup chorobného stavu, nebo pomocí antirevmatik, která zmírňují nemoc, jako jsou například sloučeniny zlata, D-penicilamin, sulfasalazin, azathioprin a methotrexat. Ovšem většinu antirevmatik, která chorobu mírní, provázejí vedlejší účinky, často závažného charakteru. To znamená, že taková léčiva jsou často užívána pouze jako poslední východisko u nejvážnějších případů. Proto je zapotřebí mít k dispozici méně toxická antirevmatika, která onemocnění mírní a která mohou být aplikována perorálně.

EP 0,361,177 chrání sloučeniny obecného vzorce A



/A/,

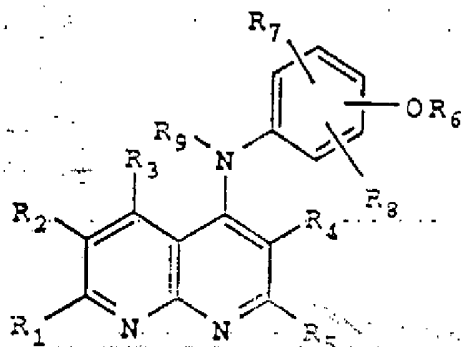
ve kterém R značí alkylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, methylaminoskupinu a p-fluorfenylovou skupinu; R<sub>1</sub> značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku; R<sub>2</sub> značí atom halogenu a A značí skupinu -CH- nebo atom dusíku. Je uvedeno, že tyto sloučeniny lze používat k léčení revmatoidní artritidy intraartikulární aplikací.

Japonská pat. přihláška č. 38774/69, čís. zveřejnění J47-29519 /1972/, popisuje ethylester 4-anilino-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, zároveň s velkým počtem sloučenin, které jsou připravovány jako meziprodukty, použitelné při syntéze antibakteriálních látek. Předpokládá se, že tyto meziprodukty mají antibakteriální a antiprotozoální aktivitu, ale nejsou uvedeny žádné výsledky.

V časopise Australian Journal of Chemistry, 1984, 37, str. 1065, je uvedeno, že 2-diethylaminomethyl-4-/7'-methyl-1',8'-naftyridin-4'-ylamino/fenol a 2-diethylaminomethyl-4-/1',8'-naftyridin-4'-ylamino/fenol mají minimální antimalarickou účinnost.

#### Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde  $R_1$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, alkoxykarbonylalkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části a se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1

až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$R_2$  značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenoxyskupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;

$R_3$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

$R_4$  značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, benzyloxykarbonylovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthio-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$R_5$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

$R_6$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituována jednou nebo více hydroxylovými skupinami, atomy halogenu nebo aminoskupinami obecného vzorce  $-NR_{12}R_{13}$ , kde  $R_{12}$  a  $R_{13}$ , nezávisle na sobě, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo  $R_{12}$  a  $R_{13}$  spolu spojeny tvoří s atomem dusíku, na který jsou vázány, pyrrolidinové, morfolinové nebo piperidinové jádro, zbytek alicyklického uhlovodíku se 3 až 12 atomy uhlíku, fenylový zbytek,

který může být popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, /cykloalkyl/alkylovou skupinu se 3 až 6 atomy v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo benzylovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;

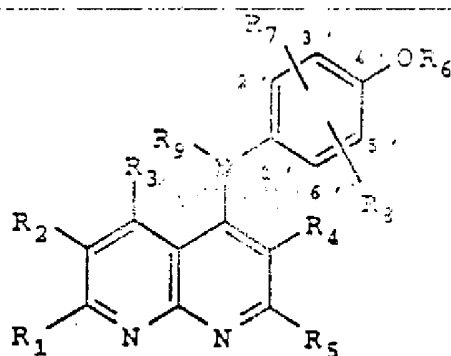
$R_7$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$R_8$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a

$R_9$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Rozumí se, že skupina, která obsahuje 3 nebo více atomů uhlíku, může mít řetězec přímý nebo rozvětvený, například propyl znamená n-propyl a isopropyl a butyl zahrnuje n-butyl, sek.-butyl, isobutyl a terc.-butyl. Alicyklické skupiny mohou být přemostěny.

Výhodná skupina sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, je reprezentována obecným vzorcem II



/II/

ve kterém

$R_1$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou nebo butylovou, hydroxylovou skupinu, karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, alkoxykarbonylvinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, například methoxykarbonylvinylovou, ethoxykarbonylvinylovou nebo propoxykarbonylvinylovou, omega-hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například hydroxymethylovou, 2-hydroxyethylovou nebo 3-hydroxypropylovou, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, například karboxymethylovou, karboxyethylovou nebo karboxypropylovou, alkoxykarbonylalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, například methoxykarbonylmethylovou, ethoxykarbonylpropylovou nebo butoxykarbonylovou, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxylovou, ethoxylovou, propoxylovou nebo butoxylovou, nebo polyhalogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například trifluormethylovou nebo pentafluorethylovou;

$R_2$  značí atom vodíku, atom halogenu, například fluoru, bromu nebo chloru, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxylovou, ethoxylovou, propoxylovou nebo butoxylovou, nebo hydroxylovou skupinu;

$R_3$  značí atom vodíku;

$R_4$  značí atom vodíku, atom halogenu, například bromu nebo chloru, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, například methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou, propoxykarbonylovou nebo butoxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, například acetylovou, propionylovou, butyrylovou nebo isobutyrylovou, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou nebo butylovou, karboxylovou skupinu nebo alfa-hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6

atomy uhlíku, například hydroxymethylovou, 1-hydroxyethylovou, 1-hydroxypropylovou nebo 1-hydroxybutylovou;

$R_5$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou nebo butylovou;

$R_6$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo více hydroxylovými skupinami, atomy halogenu nebo aminoskupinami obecného vzorce  $-NR_{12}$

$R_{13}$ , kde  $R_{12}$  a  $R_{13}$ , nezávisle na sobě, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, takže  $R_6$  například značí methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, hydroxyethylovou, hydroxypropylovou, dihydroxypropylovou, trifluormethylovou či diethylaminoethylovou skupinu, nebo zbytek alicyklického uh-

lovodíku se 3 až 12 atomy uhlíku, například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, adamantyl, nebo fenylový nebo benzylový zbytek;

$R_7$  značí atom vodíku, atom halogenu, například fluoru, bromu nebo chloru, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou nebo butylovou, karboxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxylovou, ethoxylovou, propoxylovou nebo butoxylovou;

$R_8$  značí atom vodíku, atom halogenu, například fluoru, bromu nebo chloru, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou nebo butylovou, nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxylovou, ethoxylovou, propoxylovou nebo butoxylovou;

$R_9$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou nebo butylovou.

U výhodných sloučenin obecného vzorce II značí  $R_1$  atom vodíku nebo skupinu methylovou, ethoxylovou, trifluormethylovou,

hydroxylovou, 2-karboxyvinyllovou, 2-karboxyethyllovou nebo hydroxymethyllovou. Výhodněji značí  $R_1$  atom vodíku, skupinu methyllovou, ethoxylovou, trifluormethyllovou nebo hydroxylovou. Nejvýhodněji značí  $R_1$  skupinu methyllovou nebo ethoxylovou.

U výhodných sloučenin obecného vzorce II značí  $R_2$  atom vodíku, atom bromu nebo skupinu methoxylovou, ethoxylovou nebo propoxylovou. Výhodněji značí  $R_2$  atom vodíku, atom bromu nebo skupinu ethoxylovou. Nejvýhodněji značí  $R_2$  atom vodíku nebo skupinu ethoxylovou.

U výhodných sloučenin obecného vzorce II značí  $R_3$  atom vodíku.

U výhodných sloučenin obecného vzorce II značí  $R_4$  atom vodíku, atom bromu, skupinu ethoxykarbonylovou, 1-butyrylovou, karboxylovou, karbamoylovou, hydroxymethyllovou nebo 1-hydroxybutylovou. Výhodněji značí  $R_4$  atom vodíku nebo skupinu ethoxykarbonylovou nebo 1-butyrylovou. Nejvýhodněji značí  $R_4$  atom vodíku nebo skupinu ethoxykarbonylovou.

U výhodných sloučenin obecného vzorce II značí  $R_5$  atom vodíku nebo skupinu methyllovou. Výhodněji značí  $R_5$  atom vodíku.

U výhodných sloučenin obecného vzorce II značí  $R_6$  atom vodíku, skupinu methyllovou, ethylovou, 1-adamantylovou, fenyllovou, 2-/diethylamino/ethylovou, 2-hydroxyethyllovou, 2,3-dihydroxypropylovou, trifluormethyllovou nebo benzylovou. Výhodněji značí  $R_6$  atom vodíku, skupinu methyllovou, fenyllovou, 2-/diethylamino/ethylovou, 2-hydroxyethyllovou nebo 2,3-dihydroxypropylovou. Nejvýhodněji značí  $R_6$  atom vodíku, skupinu methyllovou nebo 2-hydroxyethyllovou.

U výhodných sloučenin obecného vzorce II značí  $R_7$  atom vodíku, skupinu 2'-methyllovou, 3'-methyllovou, 3'-methoxylovou,



3'-karboxylovou nebo 3'-chlor. Výhodněji značí  $R_7$  atom vodíku, skupinu 2'-methylovou, 3'-methylovou nebo 3'-methoxylovou. Nejvýhodněji značí  $R_7$  atom vodíku nebo skupinu 3'-methylovou.

U výhodných sloučenin obecného vzorce II značí  $R_8$  atom vodíku, skupinu 5'-methylovou, 5'-methoxylovou nebo 5'-chlor. Výhodněji značí  $R_8$  atom vodíku, skupinu 5'-methylovou nebo 5'-methoxylovou. Nejvýhodněji značí  $R_8$  atom vodíku nebo skupinu 5'-methylovou.

U výhodných sloučenin obecného vzorce II značí  $R_9$  atom vodíku nebo methylovou skupinu. Výhodněji značí  $R_9$  atom vodíku.

Jedna skupina výhodnějších sloučenin obecného vzorce I je reprezentována obecným vzorcem II, ve kterém

$R_1$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-karboxyvinyllovou skupinu;

$R_2$  značí alkoxylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

$R_3$  značí atom vodíku;

$R_4$  značí alkoxykarbonylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku;

$R_5$  značí atom vodíku;

$R_6$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou, benzylovou, trifluormethylovou, 2-hydroxyethyllovou, 2-/diethyl-amino/ethyllovou nebo 2,3-dihydroxypropylovou skupinu;

$R_7$  značí atom vodíku nebo 2'-methylovou skupinu a  $R_8$  a  $R_9$  značí atom vodíku.

Druhá skupina výhodnějších sloučenin obecného vzorce I je reprezentována obecným vzorcem II, ve kterém

$R_1$  značí atom vodíku nebo hydroxylovou, ethoxylovou nebo tri-fluormethylovou skupinu;

$R_2$  značí atom vodíku;

$R_3$  značí atom vodíku;

$R_4$  značí <sup>karbony</sup>alkoxylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku;

$R_5$  značí atom vodíku;

$R_6$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být substituována jednou nebo více hydroxylovými skupinami, atomy halogenu nebo aminoskupinami obecného vzorce  $-NR_{12}R_{14}$ , kde  $R_{12}$  a  $R_{13}$ , nezávisle na sobě, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a

$R_7$ ,  $R_8$  a  $R_9$  značí atomy vodíku.

Třetí skupina výhodnějších sloučenin obecného vzorce I je reprezentována obecným vzorcem II, ve kterém

$R_1$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

$R_2$  značí alkoxylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  a  $R_6$  značí atomy vodíku;

$R_7$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

$R_8$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a

$R_9$  značí atom vodíku.

Specifické sloučeniny obecného vzorce I jsou:

ethylester 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridin,

ethylester 4-/4-methoxyanilino/-7-trifluormethyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

---

3-butyryl-6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin,

ethylester 7-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 6-brom-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

3-brom-5-/4-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridin,

ethylester 6-ethoxy-4-[4-/2-hydroxyethoxy/anilino]-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 6-ethoxy-4-/4-methoxy-2-methylanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

3-ethoxy-5-/4-methoxy-2-methylanilino/-2-methyl-1,8-naftyridin,

4-[4-/2-diethylaminoethoxy/anilino]-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin,

4-/6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/-2,6-xylenol,

5-[4-/1-adamantyloxy/anilino]-3-ethoxy-2-methyl-1,8-naftyridin,

3-ethoxy-5-/2-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridin,

ethylester 6-ethoxy-4-/4-ethoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 6-ethoxy-7-methyl-4-/4-trifluormethoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 4-/4-benzyloxyanilino/-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 4-[4-/2,3-dihydroxypropoxy/anilino]-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 6-ethoxy-4-/4-hydroxy-3-methylanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 4-[4-/2-diethylaminoethoxy/anilino]-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 6-ethoxy-4-/4-methoxy-3,5-dimethylanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

2,6-dichlor-4-/6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/-fenol,

6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxamid,

ethylester 4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-6-propoxy-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 6-methoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

6-brom-3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridin,

5-/6-ethoxy-3-ethoxykarbonyl-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/salicylová kyselina ,

3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2,7-dimethyl-1,8-naftyridin,

3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2,6-dimethyl-1,8-naftyridin,

ethylester 6-ethoxy-7-methyl-4-/3,4,5-trimethoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

3- [4-/6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/-fenoxy]propan-1,2-diol,

3-ethoxy-2-methyl-5-/4-fenoxyanilino/-1,8-naftyridin,

ethylester 6-ethoxy-7-methyl-4-/4-fenoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

4-/6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/fenol,

ethylester 6-ethoxy-4-/4-methoxy-N-methylanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-ylmethanol,

3- [3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-yl]akrylová kyselina,

3- [3-ethoxy-6-ethoxykarbonyl-5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-yl]akrylová kyselina,

3- [3-ethoxy-6-ethoxykarbonyl-5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-yl]propionová kyselina,

6-ethoxy-4-(4-methoxyanilino)-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,

ethylester 4-(4-methoxyanilino)-7-oxo-7,8-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

5-(4-methoxyanilino)-1,8-naftyridin-2-ylmethanol,

1-[6-ethoxy-4-(4-methoxyanilino)-7-methyl-1,8-naftyridin-3-yl]butan-1-ol,

6-hydroxy-4-(4-methoxyanilino)-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, ve formě individuálních enantiomerů, racemátů nebo jiných směsí enantiomerů.

Když sloučenina obecného vzorce I obsahuje jedno chirální centrum, může existovat ve dvou enantiomerních formách. Tento vynález zahrnuje jak individuální enantiomery, tak i směsi těchto isomerů. Enantiomery lze získat známými metodami. Pro tyto metody je typická rezoluce přes diastereomerní soli nebo komplexy, které se izolují, například krystalizací; dále rezoluce přes tvorbu diastereomerních derivátů nebo komplexů, které se izolují, například krystalizací; plynová nebo kapalinová chromatografie; selektivní reakce jednoho enantiomeru reakcí se specifickým činidlem, například enzymatická esterifikace, oxidace nebo redukce, následovaná rozdělením modifikovaného a nemodifikovaného enantiomeru; nebo plynová nebo kapalinová chromatografie v chirálním prostředí, například na chirálním nosiči, jako je křemelina s navázanou chirální <sup>van</sup>ligandou nebo v přítomnosti chirálního rozpouštědla. Je třeba si uvědomit to, že když se žádaný enantiomer přeměňuje v jiné chemické individuum pomocí některého výše zmíněného izolačního postupu, je nutný další stupeň, aby se uvolnila žádaná enantiomerní forma. Specifické enantiomery lze alternativně syntetizovat asymetrickou syn-

tézou s použitím opticky aktivních reakčních složek, substrátu, katalyzátorů nebo rozpouštědel, nebo převedením jednoho enantiomeru v druhý pomocí asymetrické transformace.

Když sloučenina obecného vzorce I obsahuje více než jedno chirální centrum, může existovat v diastereomerních formách. Diastereomerní dvojice lze rozdělovat známými metodami, například chromatografií nebo krystalizací a individuální enantiomery v každé dvojici mohou být izolovány již popsaným způsobem. Tento vynález se týká i diastereomerů sloučenin obecného vzorce I nebo II a jejich směsí.

Některé sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v různých tautomerních formách, které spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou rovněž existovat v podobě solvátů, například hydrátů, které také spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit organické nebo anorganické soli, například sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fumárovou, vinnou, citronovou, sírovou, jodovodíkovou, maleinovou, octovou, jantarovou, benzoovou, pamoovou /embonovou/, palmitovou, laurovou a s kyselými aminokyselinami, jako je kyselina glutamová. Některé sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit báze adiční soli, například s alkalickými kovy, například pomocí hydroxidu sodného, nebo s aminokyselinami, například s lysinem nebo argininem. Je třeba mít v úvahu, že tyto soli, za předpokladu, že jsou farmaceuticky přijatelné, mohou být používány v terapii místo odpovídajících sloučenin obecného vzorce I. Tyto soli se připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I s vhodnou kyselinou nebo bází běžným způsobem. Mohou také existovat v podobě solvátů /například hydrátů/.

Některé sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat ve více než jedné krystalové formě a tento vynález zahrnuje každou krystalovou formu a jejich směsi.

Vynález se také týká farmaceutických kompozic, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s farmaceuticky přijatelným zředovadlem nebo nosičem. Takové farmaceutické kompozice mohou být užívány při léčbě revmatických onemocnění, například revmatoidní artritidy nebo osteoartritidy.

Termín "aktivní sloučenina", jak je používán v dalším, označuje 1,8-naftyridin obecného vzorce I. Při terapeutickém užívání lze aktivní sloučeninu podávat perorálně, rektálně, parenterálně, místně, do očí, do uší, nazálně, intravaginálně nebo do ústní dutiny, a dosáhne se místního a/nebo systémového účinku. Terapeutická kompozice podle tohoto vynálezu může tedy mít podobu jakékoliv známé farmaceutické kompozice pro zmíněné způsoby podávání. Kompozice mohou být upravovány známými způsoby tak, aby se dosáhlo kontrolovatelného uvolňování, například rychlého nebo zpomaleného uvolňování. Farmaceuticky přijatelné nosiče, vhodné pro takové kompozice, jsou ve farmácii dobře známy. Kompozice podle vynálezu mohou obsahovat 0,1 až 90 % hmot. aktivní sloučeniny. Kompozice podle vynálezu se obvykle upravují do podoby dávkovacích jednotek. S výhodou obsahuje jedna dávkovací jednotka 1 až 500 mg aktivní složky. Excipienty, které se používají při výrobě těchto kompozic, jsou excipienty ve farmaceutické praxi známy.

Preferovanými kompozicemi v tomto vynálezu jsou kompozice pro perorální aplikaci, a jsou známy farmaceutické formy pro takovou aplikaci, například tablety, tobolky, granule, sirupy a vodné nebo olejové suspenze.

Tablety lze vyrábět ze směsi aktivní sloučeniny s plnivou, například laktózou nebo fosforečnanem vápenatým, rozvolňovadly,



například kukuřičným škrobem, klouzadly, například stearanem hořečnatým, pojivy, například mikrokrytalickou celulózu nebo polyvinylpyrrolidonem a případnými dalšími známými složkami, které dovolují tabletování směsi známými metodami. Je-li to žádoucí, mohou být tablety potahovány známými metodami a s použitím známých excipientů, včetně enterálních potahů, například s použitím ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy. Tablety mohou být známými způsoby upravovány tak, aby se dosáhlo plynulého uvolňování sloučenin podle vynálezu. Je-li to žádoucí, mohou být takové tablety opatřeny známým způsobem enterálními potahy, například s použitím ftalátu acetylcelulózy.

Podobně lze známými způsoby vyrábět tobolky, například tvrdé nebo měkké želatinové tobolky, obsahující aktivní sloučeninu buď samotnou nebo s přísadou excipientů, a je-li to žádoucí, opatřené enterálním potahem. Tablety a tobolky mohou běžně obsahovat od 0,1 až do 1000 mg aktivní sloučeniny /například 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg nebo 800 mg/. Jiné kompozice pro perorální aplikaci zahrnují například vodné suspenze, které obsahují aktivní sloučeniny ve vodném prostředí, v přítomnosti netoxického disperzního činidla, jako je natriumkarboxymethylcelulóza, a olejové suspenze, které obsahují sloučeninu podle vynálezu ve vhodném rostlinném oleji, například ve slunečnicovém oleji.

Aktivní sloučenina může být upravována jako granulát s přísadou nebo bez přísady excipientů. Granule mohou být užívány přímo pacientem nebo mohou být přidány ke vhodnému kapalnému nosiči /například k vodě/ před užíváním. Granule mohou obsahovat rozvolňovadla /například farmaceuticky přijatelné efer-vescentní směsi, tvořené kombinací kyseliny s uhličitánem nebo hydrogenuhličitánem kovu/, aby se usnadnilo rozptýlení v kapalném prostředí.

Kompozice pro místní aplikaci jsou též výhodnými kompozicemi podle vynálezu. Farmaceuticky aktivní sloučenina může být

dispergována ve farmaceuticky přijatelném krému, masti nebo gelu. Vhodný krém lze připravit inkorporací aktivní sloučeniny do topického vehikula, jako je vazelina a/nebo lehký parafinový olej, dispergovaný ve vodném mediu s použitím smáčedel. Mast lze připravit smícháním aktivní sloučeniny s topickým vehikulem, jako je minerální olej, vazelina a/nebo vosk, například parafin nebo včelí vosk. Gel lze připravit smícháním aktivní sloučeniny s topickým vehikulem, jako je gelotvorné činidlo, například alkalizovaný Carbomer BP, v přítomnosti vody. Topicky aplikovatelné kompozice mohou rovněž obsahovat matrici, ve které je farmaceuticky aktivní sloučenina podle vynálezu dispergována, takže sloučeniny jsou udržovány v kontaktu s pokožkou, aby probíhala transdermální resorpce. Vhodnou transdermální kompozici lze připravit smícháním farmaceuticky aktivní sloučeniny s topickým vehikulem, jak již bylo popsáno výše, v kombinaci s potenciálním transdermálním akcelerátorem, jako je dimethylsulfoxid nebo propylenglykol.

Kompozice podle vynálezu, které jsou vhodné pro rektální aplikaci, jsou známé farmaceutické formy pro takový způsob aplikace, například čípky s tvrdým tukem, syntetickými glyceridy nebo základy na bázi polyethylenglykolu.

Kompozice podle vynálezu, které jsou vhodné pro parenterální aplikaci, jsou známé farmaceutické formy pro takový způsob aplikace, například sterilní suspenze nebo sterilní roztoky ve vhodném rozpouštědle.

Kompozice podle vynálezu, které jsou vhodné pro inhalaci ústy a/nebo nosem, jsou známé farmaceutické formy pro takový způsob aplikace, například aerosoly, rozprašovací roztoky nebo prášky. Lze používat i známé dávkovače.

Kompozice vhodné pro aplikaci v ústní dutině zahrnují zvolna rozpustné tablety, pilulky, žvýkací gumu, gely, pasty, prášky, ústní vodu nebo výplachy.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být rovněž aplikovány kontinuální infuzí buď z vnějšího zdroje, například intravenózní infuzí, nebo ze zdroje sloučeniny, umístěného v těle. Vnitřní zdroje zahrnují implantované zásobníky, obsahující sloučeninu, která má být infundována a která se kontinuálně uvolňuje například osmózou, dále implantáty, které mohou být a/ kapalné, jako je olejový roztok nebo suspenze sloučeniny, která má být infundována, například ve formě derivátu, který je ve vodě velmi omezeně rozpustný, jako je sůl s dodekankyselinou, nebo b/ pevné, zejména ve formě implantovaného nosiče sloučeniny, která má být infundována, jako je syntetická pryskyřice nebo voskovitý materiál. Nosičem může být jedno těleso, které obsahuje celé množství sloučeniny, nebo několik různých těles, která obsahují vždy jen část sloučeniny, která se má uvolnit.

V některých recepturách může být prospěšné, když se sloučeniny podle tohoto vynálezu používají v podobě částic nepatrné velikosti, které lze získat například fluidní desintegrací.

V kompozicích podle tohoto vynálezu může být aktivní sloučenina, je-li to žádoucí, kombinována s jinými kompatibilními, farmakologicky účinnými složkami, například s nesteroidními protizánětlivými léčivými, jako je ibuprofen, S/+/-ibuprofen, flurbiprofen nebo S/+/-flurbiprofen, nebo s analgetikem nebo antipyretikem.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou indikovány pro užívání jako antirevmatika pro svou aktivitu, prokázanou testy na standardních laboratorních zvířatech. Tyto testy zahrnují například perorální podávání sloučenin obecného vzorce I myším s experimentální artritidou vyvolanou antigeny. Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné pro léčbu revmatických onemocnění, například revmatoidní artritidy, osteoartritidy, osteoporózy, krystalové artropatie /například dna/, reaktivní artritidy, ankylospondylitidy nebo psoriatické artropatie.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být též vhodné pro léč-

bu onemocnění ústní dutiny, například periodontitidy, gingivitidy a alveolární resorpce kostí.

Z dalšího hlediska se vynález týká též způsobu léčení revmatických onemocnění, zejména revmatoidní artritidy a osteoartritidy, jehož podstata spočívá v tom, že se podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I savci, který to potřebuje. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být rovněž podávány savcům, především lidem, profylakticky, u nichž bylo zjištěno, že jsou náchylní ke kloubním onemocněním. Zatímco přesné množství aktivní sloučeniny, které má být podáváno, bude závislé na řadě faktorů, například na věku pacienta, vážnosti jeho stavu a na předcházející anamnéze, vždy záleží na fundovaném rozhodnutí ošetřujícího lékaře; obvyklá vhodná dávka pro perorální podávání savcům, včetně člověka, je v rozmezí od 0,2 až do 40 mg/kg/den, podaná v jedné nebo několika dílčích dávkách. Pro parenterální aplikaci je obvyklá vhodná dávka v rozmezí od 0,001 až do 80 mg/kg/den, výhodněji od 0,2 až do 40 mg/kg/den, podaná v jedné nebo několika dílčích dávkách nebo kontinuální infuzí. Vhodný přípravek pro topickou aplikaci obsahuje obvykle aktivní složku v rozmezí od 0,01 až do 20 % hmot., výhodněji od 0,05 až do 5 % hmot. Perorální aplikaci se dává přednost.

Farmaceutické kompozice, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, lze užívat při léčení revmatických onemocnění, jako je revmatoidní artritida a osteoarthritis. Při takové léčbě je množství sloučeniny obecného vzorce I, které se aplikuje denně, v rozmezí od 0,1 až do 6000 mg.

Z jiného hlediska se tento vynález týká používání sloučenin obecného vzorce I pro výrobu léčiv, která se podávají při léčení revmatických onemocnění, jako je revmatoidní artritida a osteoartritida.

Nyní budou popsány způsoby výroby sloučenin obecného vzor-

ce I. Tyto způsoby představují další znak tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  značí karboxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, lze připravovat redukcí sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_2$  značí karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, například redukčním činidlem, jako je vodík, v přítomnosti katalyzátoru, například paladia.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  značí hydroxylovou skupinu, lze připravovat hydrolýzou sloučenin obecného vzorce I, kde  $R_1$  značí alkoxyllovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například s použitím báze, jako je hydroxid sodný.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_4$  značí alfa-hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, lze připravovat redukcí sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_4$  značí alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a to známými metodami, například s použitím lithiualuminiumhydridu nebo lithiumtriethylborhydridu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_2$  značí hydroxylovou skupinu, lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_2$  značí alkoxyllovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, pomocí desalkylačního činidla, například chloridu khlinitého.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_4$  značí karboxylovou skupinu, lze připravovat hydrolýzou sloučenin obecného vzorce I, kde  $R_4$  značí alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, známými metodami, například s použitím kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, nebo báze, jako je hydroxid sodný.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  značí omega-hydroxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, lze připravovat redukcí sloučenin obecného vzorce I, kde  $R_1$  značí alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo alkoxykarbonylalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, známými metodami, například

s použitím lithiualuminiumhydridu nebo lithiumtriethylborhydridu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  značí karboxyvinylou skupinu, lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  značí methylovou skupinu, s glyoxylovou kyselinou, například zahříváním, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, například trifluoroctové kyseliny.

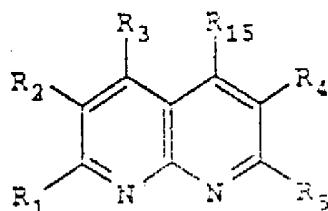
Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_6$  značí jinou skupinu než atom vodíku, lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_6$  značí atom vodíku, se sloučeninou obecného vzorce XVI



/XVI/,

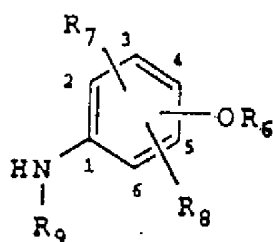
kde L značí snadno odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu, například zahříváním, popřípadě v přítomnosti netečné organické kapaliny, kterou je s výhodou rozpouštědlo reakčních složek, jako je N,N-dimethylformamid, za teploty v rozmezí od 0 až do 150 °C, s výhodou v rozmezí od 50 až do 120 °C, za atmosférického tlaku, s výhodou v přítomnosti báse, například hydridu sodného.

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravovat reakcí sloučenin obecného vzorce III



/III/,

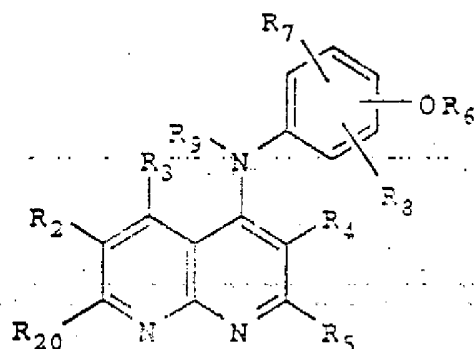
ve kterém  $R_{15}$  značí snadno odštěpitelnou skupinu, včetně halogenů, například bromu nebo chloru, merkaptoskupinu nebo methylthioskupinu, se sloučeninou obecného vzorce IV



/IV/

nebo s její solí, zahříváním, popřípadě v přítomnosti netečné organické kapaliny, kterou je s výhodou rozpouštědlo reakčních složek, například alkoholu nebo etheru, za teploty v rozmezí od 0 až do 150 °C, s výhodou v rozmezí od 30 až do 120 °C, za atmosférického tlaku, popřípadě v přítomnosti kyseliny, například chlorovodíkové, nebo báze, například uhličitanu nebo hydrogen-uhličitanu sodného.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  značí alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XVII



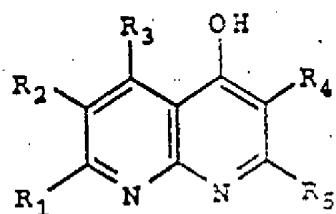
-/XVII/;

ve kterém  $R_{20}$  značí snadno odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu, s alkoxidem alkalického kovu s 1 až 6 atomy uhlíku, zahříváním, popřípadě v přítomnosti netečné organické kapaliny, kterou je s výhodou rozpouštědlo reakčních složek, například alkoholu, při teplotě v rozmezí od 50 až do 250 °C, s výhodou od 150 až do 200 °C, s výhodou v uzavřené nádobě za zvýšeného tlaku.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  značí hydroxylovou skupinu, lze připravovat náhradou substituenta  $R_{20}$  u sloučeniny obecného vzorce XVII, kde  $R_{20}$  značí snadno odštěpitelnou skupinu,

například atom halogenu, za hydroxylovou skupinu, například reakcí s hydroxidem alkalického kovu, v přítomnosti netečné organické kapaliny, nebo hydrolýzou, s použitím vodné kyseliny nebo báze, za teploty v rozmezí od 0 až do 200 °C.

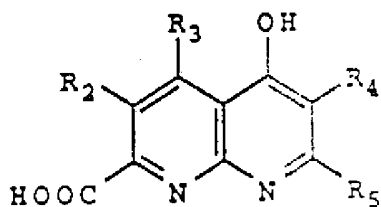
Sloučeniny obecného vzorce III, kde  $R_{15}$  značí atom halogenu, lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce V



/V/

s halogenačním činidlem, například s oxychloridem nebo oxybromidem fosforečným, za teploty v rozmezí od 0 až do 150 °C, s výhodou od 20 až do 100 °C, popřípadě v přítomnosti netečné organické kapaliny, kterou je s výhodou rozpouštědlo reakčních složek. Sloučeniny obecného vzorce III, kde  $R_{15}$  značí merkaptoskupinu nebo methylthioskupinu, lze připravovat ze sloučenin obecného vzorce V známými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce V, kde  $R_1$  značí atom vodíku, lze připravovat termickou dekarboxylací sloučenin obecného vzorce VI

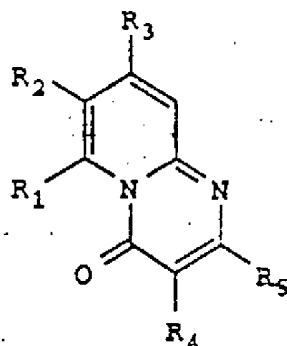


/VI/

například zahříváním na teplotu v rozmezí od 100 do 350 °C, ve vhodné organické kapalině, například difenyletheru, chinolinu nebo v parafinovém oleji.



Sloučeniny obecného vzorce V, kde  $R_1$  značí jiný substitu-  
ent než atom vodíku, lze připravovat zahříváním sloučenin obec-  
ného vzorce VII



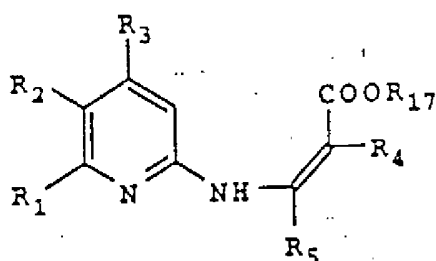
/VII/,

kde  $R_1$  značí substituent jiný než atom vodíku, v přítomnosti  
vhodného rozpouštědla, například difenyletheru nebo parafino-  
vého oleje, za teploty v rozmezí od 250 až do 350 °C.

Sloučeniny obecného vzorce V, kde  $R_4$  značí atom vodíku,  
lze připravovat zahříváním sloučenin obecného vzorce V, kde  $R_4$   
značí skupinu  $\text{COOR}_{16}$  a  $R_{16}$  značí atom vodíku nebo alkylovou sku-  
pinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s vodným roztokem hydroxidu sodného  
v uzavřené nádobě nebo termickou dekarboxylací sloučeniny obec-  
ného vzorce I, kde  $R_{16}$  značí atom vodíku, popřípadě v přítom-  
nosti organické kapaliny, například chinolinu nebo parafinového  
oleje.

Sloučeniny obecného vzorce VI lze připravovat oxidací slou-  
čenin obecného vzorce V, kde  $R_1$  značí alkylovou skupinu s 1 až  
6 atomy uhlíku, například dioxidem seleničitým, nebo oxidací  
sloučeniny obecného vzorce V, kde  $R_1$  značí karboxyvinyllovou sku-  
pinu, například manganistanem draselným.

Sloučeniny obecného vzorce VII lze připravovat zahříváním  
sloučeniny obecného vzorce VIII

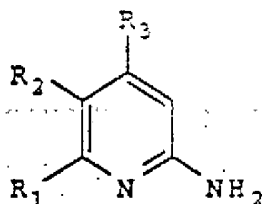


/VIII/

kde  $R_{17}$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti vhodného rozpouštědla, například difenyletheru nebo parafinového oleje, při teplotě v rozmezí od 150 až do 350 °C, nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII s oxychloridem fosforečným v přítomnosti polyfosforečné kyseliny.

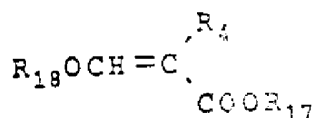
Sloučeniny obecného vzorce VIII, kde  $R_1$  je substituent definovaný výše, ale jiný než atom vodíku, se zahrívají v přítomnosti organické kapaliny, například difenyletheru nebo parafinového oleje, na teplotu v rozmezí od 150 až do 350 °C, za vzniku sloučenin obecného vzorce V.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, kde  $R_5$  značí atom vodíku, lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce IX



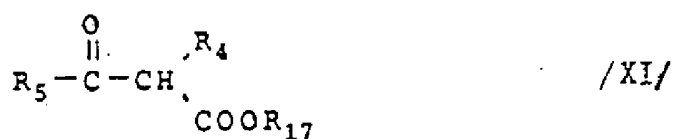
/IX/

se sloučeninou obecného vzorce X



/X/

kde  $R_{17}$  nebo  $R_{18}$ , nezávisle na sobě, značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo se sloučeninou obecného vzorce XI

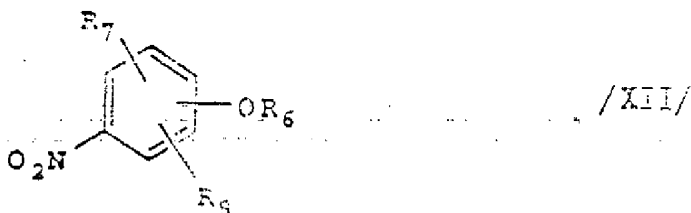


nebo s její solí, například sodnou, kde  $\text{R}_{17}$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti vhodného rozpouštědla, například ethanolu, při teplotě v rozmezí od 50 až do 200 °C.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, kde  $\text{R}_5$  značí atom vodíku, lze rovněž připravovat reakcí sloučenin obecného vzorce IX s trialkylesterem kyseliny orthomravenčí, jehož alkylová skupina má 1 až 4 atomy uhlíku a se sloučeninou obecného vzorce  $\text{R}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{17}$ , například zahříváním, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, například acetanhydridu a/nebo katalyzátoru typu Lewisovy kyseliny, například chloridu zinečnatého.

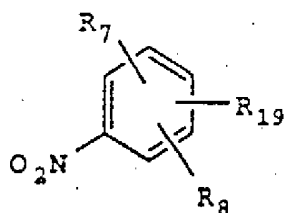
Sloučeniny obecného vzorce IX, X a XI lze připravovat známými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce XII



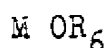
lze redukovat, například zahříváním v přítomnosti redukováného práškového železa a zředěné kyseliny, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, kde  $\text{R}_8$  značí atom vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce XII, kde  $\text{R}_8$  značí popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovaný fenylový zbytek a substituent  $\text{OR}_6$  je v o- nebo p-poloze k nitroskupině, lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XIII



/XIII/,

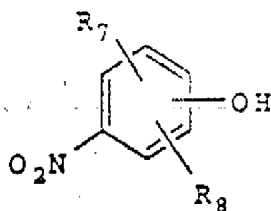
kde  $R_{19}$  značí atom halogenu, který je v o- nebo p-poloze k nitroskupině, se soli obecného vzorce XIV



/XIV/,

kde  $R_6$  značí popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1. až 6 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek, který může být popřípadě substituován, a  $M$  značí atom alkalického kovu, například sodíku nebo draslíku, například zahříváním, popřípadě v přítomnosti organické kapaliny, což je s výhodou rozpouštědlo reakčních složek, například  $R_6OH$ .

Sloučeniny obecného vzorce XIII, kde  $R_6$  značí popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, lze připravovat alkylací sloučenin obecného vzorce XV



/XV/

známými metodami, například reakcí se sloučeninou obecného vzorce XVI

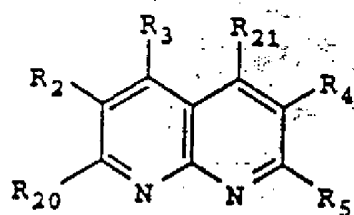


/XVI/,

kde  $L$  značí snadno odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu.

Sloučeniny obecných vzorců XIII, XIV, XV a XVI lze připravovat známými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce XVII lze připravovat reakcí  
sloučeniny obecného vzorce XVIII



/XVIII/

kde  $R_{21}$  značí atom halogenu, například chloru nebo bromu, se  
sloučeninou obecného vzorce IV, za podmínek analogických těm,  
které jsou popsány pro přípravu sloučenin obecného vzorce I ze  
sloučeniny obecného vzorce III a sloučeniny obecného vzorce IV.

Sloučeniny obecného vzorce XVIII lze připravovat postupy,  
které jsou analogické těm postupům, které byly popsány pro pří-  
pravu sloučenin obecného vzorce III.

Některé meziprodukty obecných vzorců III až X jsou nové  
sloučeniny. Všechny tyto nové sloučeniny tvoří další znak to-  
hoto vynálezu.

Terapeutická aktivita sloučenin podle tohoto vynálezu byla  
prokázána testy, včetně perorální aplikace myším s experimentál-  
ní artritidou, vyvolanou antigenem. Sloučeniny projevily akti-  
vitu v dále uvedených testech.

Byly použity myši samice kmene BALB/c, ve stáří 8 měsíců:  
každá kontrolní skupina obsahovala buď 35 nebo 80 myši a každá  
pokusná skupina 15 nebo 20 myši. Myši byly premedikovány pod-  
kožní injekcí do levého boku částkou 0,1 ml emulze, obsahující  
0,1 mg methylovaného albuminu hovězího séra /m-BSA/ v 0,05 ml  
/0,15 M/ sterilního roztoku chloridu sodného a 0,05 ml komplet-  
ního adjuvans, obsahujícího celkem 0,075 mg Mycobacteria. Sou-  
časně bylo každé myši intraperitoneálně aplikováno 0,05 ml vodné  
suspense teplem usmrcené Bordetella Pertussis / $2 \times 10^9$  mikro-

organismů/. Stejně injekce byly aplikovány po 7 dnech. Po dalších 14 dnech byl do levého kolenního kloubu každé myši injikován roztok 0,1 mg m-BSA v 0,01 ml /0,15 M/ vodného roztoku chloridu sodného /intraartikulární podnět/. Tato procedura vyvolala chronickou erozivní artritidu, omezenou na zmíněný kloub.

Testované sloučeniny byly suspendovány ve vehikulu na bázi vodného roztoku karboxymethylcelulózy /0,25 % hmotnost/objem/, s obsahem TWEEN<sup>R</sup> 80 /1,5 % hmotnost/objem/ v různých dávkách a po 0,1 ml bylo podáno žaludeční sondou každé testované myši. Kontrolní myši dostaly vehikulum bez účinné látky. Podávání probíhalo denně po 28 dnů, počínaje 14 dní po intraartikulárním podnětu. Po 42 dnech byl test ukončen a zvířata byla usmrcena zvyšováním koncentrace dioxidu uhličitého a artritická levá zadní noha byla oddělena.

Femur a tibia byly uprostřed podélně rozříznuty a kolenní kloub byl zbaven kůže a svalů. Artritické klouby byly umístěny do děrovaných plastických držáků a byly fixovány v solném 10% - ním roztoku formolu po dobu nejméně 48 h. Potom byly dekalcifikovány v 5% ní kyselině mravenčí po dobu 72 h za stálého míchání /náhrada kyseliny mravenčí po prvních 24 h/, promyty vodou, odvodněny alkoholem a uloženy do parafrinového vosku. Klouby byly rozřezány v sagitální rovině na tloušťku 5 µm a obarveny Van Giesonovým barvivem. Každý kloub byl rozřezán ve dvou rovinách.

Závažnost artritidy byla odhadována ohledáním preparovaných sekcí. Vytvořená synovitis a panus byly podle zkušenosti zařazeny do stupnice od 0 až do 5 se zřetelem k hypertrofii a hyperplazii synoviálních buněk, infiltraci synovia lymfocyty, buňkami plazmatu, monocyty/makrofágy, fibroblasty a polymorfonukleárními /PMN/ leukocyty a velikostí tvorby panu. Eroze chrupavky a kosti byly rovněž podle zkušenosti odstupňovány od 0 až do 5. Výsledek ukazuje poměr erodovaného povrchu kloubu ke kloubce erozí. S použitím kombinace získaných dat byly účinky zkoušených látek vyjádřeny jako procentuální změna průměru výsledků u synovitidy a erozí ve srovnání s kontrolní skupinou. Výsledky

byly dále analyzovány s použitím U-testu podle Mann-Whitneye.

Ty sloučeniny, které vyvolávaly statisticky významné potlačení erozí nebo synovitidy v dávkách 100 mg/kg nebo nižších, byly uznány jako účinné. Získané výsledky jsou uvedeny v příkladech provedení.

Jako alternativa k histologickému stanovení je upotřebitelná analýza macerovaných vzorků tibiální epifyzy s použitím systému obrazové analýzy, kterým lze hodnotit rozsah erozí tvrdých tkání. Účinné jsou ty látky, které tyto eroze signifikantně zmenšují.

Vynález je ilustrován následujícími příklady provedení, ale není jimi nijak omezen; v příkladech jsou díly a procenta uvedena ve hmotnostních jednotkách a směsi rozpouštědel v objemových jednotkách. Nové sloučeniny byly charakterizovány elementární analýzou a jednou nebo několika spektroskopickými technikami: nukleárně-magnetickou rezonancí, infračervenou a hmotovou spektroskopií.

V příkladech provedení jsou používána tato označení, resp. zkratky: technický ethanol /ethanol denaturovaný methanolem, industrial methylated spirit = IMS/ a DMF = dimethylformamid/.

Pokud není uvedeno jinak, jsou výchozí látky, které jsou použity v příkladech provedení, komerčně dostupné a lze je získat s odkazem na Fine Chemicals Directory.

## Příprava výchozích látek a meziproduktů

### Příklad A 1

a/ 46,2 g kovového sodíku se rozpustí v 1 litru absolutního ethanolu za míchání, v atmosféře dusíku. Přidá se 200 g 3-hydroxy-2-methylpyridinu /připraven podle C. A. 48, P4597 h/. Směs se míchá při teplotě místnosti 30 min a potom se přidá roztok 150 ml bromethanu ve 100 ml absolutního ethanolu. Směs se vaří pod zpětným chladičem 5 h, potom se ochladí a zfiltruje. Filtrát se odpaří a odparek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se vysuší a odpaří. Odparek poskytne destilací 3-ethoxy-2-methylpyridin, t. v. 80 až 84 °C /2,7 kPa/.

b/ 132,5 g 3-ethoxy-2-methylpyridinu se přikape k 530 ml koncentrované kyseliny sírové za míchání a chlazení na teplotu pod 10 °C. Poté se přikapává směs 81 ml koncentrované kyseliny dusičné a 97 ml koncentrované kyseliny sírové po dobu 4 h, za udržování teploty pod 5 °C. Reakční směs se nechá zvolna ohřát na teplotu místnosti a potom se po částech přidává ke 2,5 litrům směsi ledu s vodou. Pevná látka se oddělí filtrací, promyje vodou a vysuší ve vakuu při 50 °C; získá se 3-ethoxy-2-methyl-6-nitropyridin, t. t. 82 až 84 °C.

c/ Směs 176 g získaného nitropyridinu, 1,6 litru technického ethanolu, 179 g redukováného práškového železa a 350 ml vody se vaří pod zpětným chladičem. Zahřívání se přerušuje a opatrně se přikape 67 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny v průběhu 20 min. Směs se dále vaří pod zpětným chladičem po dobu 1,75 h, potom se ochladí a zfiltruje přes pomocnou vrstvu. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. K odparku se přidá voda a směs se zalkalizuje 5 M roztokem hydroxidu sodného. Zpracováním extrakcí dichlormethanem se získá 5-ethoxy-6-methyl-2-aminopyridin, t. t. 93 až 96 °C.



d/ Směs 138 g aminu z c/ a 196 g diethylesteru ethoxymethylenmalonové kyseliny ve 190 ml technického ethanolu, se vaří pod zpětným chladičem 3 h. Potom se směs ochladí, zfiltruje a zpracováním filtrátu poskytne diethylester 2-/5-ethoxy-6-methylpyrid-2-ylaminomethylen/malonové kyseliny, t. t. 132 až 138 °C.

e/ 118, 3 g malonanu z d/ se v průběhu 10 min přidává k 1,5 litru vroucího difenyletheru, za míchání a odstraňování vznikajícího ethanolu sestupnou destilací. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1,5 h, potom se ochladí a zředí 1,5 litrem petroletheru /t. v. 60 až 80 °C/. Pevná látka se odfiltruje, promyje petroletherem /t. v. 60 až 80 °C/ a získá se ethylester 6-ethoxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 255 až 258 °C.

f/ Směs 7,5 g ethylesteru 6-ethoxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, 1,2 g pelet hydroxidu sodného a 20 ml vody se zahřívá na 180 °C za míchání, v uzavřené reakční nádobě, po dobu 16 h. Potom se směs ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje a zbytek se promyje vodou. Po vysušení se získá 6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ol, t. t. 278 až 282 °C /za rozkladu/.

#### Příklad A-2

a/ Směs 20,0 g 2-chlor-6-trifluormethylpyridinu, 0,2 g chloridu měďného a 75 ml vodného roztoku amoniaku /hustota 0,88/ se zahřívá na 170 °C v tlakové nádobě po dobu 18 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs extrahuje 300 ml dichlormethanu. Organický extrakt po vysušení a odpaření poskytne 6-trifluormethyl-2-aminopyridin, t. t. 74 až 79 °C.

b/ Směs 17,2 g 6-trifluormethyl-2-aminopyridinu a 22,9 g diethylesteru ethoxymethylenmalonové kyseliny se zahřívá 6 h na

95 °C, ve vakuu. Potom se směs ochladí a zředí 50 ml petroletheru /t. v. 60 až 80 °C/. Pevná látka se odfiltruje a překrytaluje z technického ethanolu. Získá se diethylester 2-/6-trifluormethyl-2-pyridylaminomethylen/malonové kyseliny, t. t. 125 až 128 °C.

c/ 22,55 g získaného malonanu se přikape za míchání ke 250 ml vroucího difenyletheru. Směs se vaří 2 h, pak se ochladí a zředí petroletherem /t. v. 60 až 80 °C/. Pevná látka se odfiltruje a získá se ethylester 4-hydroxy-7-trifluormethyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. nad 250 °C.

### Příklad A 3

a/ Směs 2,8 g ethylesteru 6-ethoxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, 1,5 g monohydrátu glyoxylové kyseliny, 20 ml octové kyseliny a 10 ml trifluoroctové kyseliny se zahřívá 2 h za míchání na 90 až 95 °C. Směs se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozmíchá s horkým ethanolem a zfiltruje. Získá se 5-/3-ethoxy-6-ethoxykarbonyl-5-hydroxy-1,8-naftyridin-2-yl/akrylová kyselina, t. t. nad 280 °C.

b/ Roztok 10 g akrylové kyseliny z a/ ve 2,2 litru terc.-butanolu se připraví varem této směsi za míchání pod zpětným chladičem. Zahřívání se přeruší a rychle se přikape roztok 8,9 g uhličitanu draselného ve 250 ml vody. Potom se po dávkách v průběhu 2 h přidává roztok 62 g jodistanu sodného v 600 ml vody, předehřátý na 60 °C, načež se přikapává roztok 0,72 g manganistanu draselného v 500 ml vody do červeného zbarvení. Vzniklá směs se dále míchá při teplotě místnosti 7 h za přidávání přebytku roztoku manganistanu do trvalého červeného zbarvení. Pak se směs vaří pod zpětným chladičem, přidá se zbylý roztok manganistanu. Dále se míchá 16 h při teplotě místnosti. Přidává se tolik metabisulfitu sodného, až se směs odbarví. Terc.-butanol se odstraní za sníženého tlaku. Odparek se zředí 500 ml vody a okyselí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Při extrakci

této směsi dichlormethanem se vysráží pevná látka, která se odfiltruje, přidá ke zředěnému roztoku hydrogenuhlíčitánu sodného a nerozpuštěné nečistoty se odfiltrují. Filtrát se okyslí a při třepání s dichlormethanem se vyloučí pevná látka. Ta se izoluje filtrací a poskytne 3-ethoxy-6-ethoxykarbonyl-5-hydroxy-1,8-naftyridin-2-karboxylovou kyselinu, t. t. 270 až 272 °C.

c/ 1,0 g kyseliny z b/ se přidává po dávkách ke 100 ml vroucího difenyletheru za míchání pod zpětným chladičem. Po skončení přidávání se směs vaří ještě 10 min a potom ochladí na teplotu místnosti. Přidá se petrolether /t. v. 60 až 80 °C/ a pevná látka se izoluje filtrací. Získá se ethylester 6-ethoxy-4-hydroxy-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny jako dihydrát, t. t. 262 až 264 °C.

#### Příklad A 4

a/ Směs 105,1 g butyryloctanu ethylnatého, 126 ml acetanhydridu a 117 ml orthomravenčanu ethylnatého se za míchání vaří pod zpětným chladičem 1,5 h. Nízkovroucí podíly se oddestilují za sníženého tlaku, odparek destilací ve vysokém vakuu poskytne ethylester 2-/ethoxymethylen/-3-oxohexan-kyseliny, t. v. 109 až 120 °C /53 Pa/.

b/ 22,4 g předešlého produktu z a/ se přidá k suspenzi 14,9 g 5-ethoxy-6-methyl-2-aminopyridinu v 50 ml technického ethanolu. Po odeznění počáteční exotermní reakce se přidá 100 ml technického ethanolu a směs se vaří pod zpětným chladičem tak dlouho, až vznikne roztok. Ten se ochladí a filtrací se izoluje ethylester-2-/5-ethoxy-6-methylpyrid-2-ylaminomethylen/-3-oxohexan-kyseliny, t. t. 117 až 120 °C.

c/ 28 g produktu z b/ se dávkuje v průběhu 3 min za míchání k 500 ml difenyletheru při 250 °C. Směs se vaří pod zpětným chladičem 2 h, ochladí se, zředí 400 ml petroletheru /t. v. 40 až 60 °C/ a zfiltruje. Získá se 1-/6-ethoxy-4-hydroxy-7-methyl-

-1,8-naftyridin-3-yl/-1-butanon, t. t. 240 až 241 °C.

#### Příklad A 5

a/ Směs 8,0 g 6-ethoxy-2-aminopyridinu a 12,5 g diethylesteru ethoxymethylenmalonové kyseliny se zahřívá na 95 °C ve vakuu 3 h a potom na 95 °C za atmosférického tlaku po dobu 18 h. Směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí petroletherem /t. v. 40 až 60 °C/ a zfiltruje. Získá se diethylester /6-ethoxy-2-pyridyl-amino/methylenmalonové kyseliny, t. t. 50 až 60 °C.

b/ 15,3 g malonanu z a/ se rozpustí v 50 ml difenyletheru a přikape se k 75 ml vroucího difenyletheru. Směs se vaří pod zpětným chladičem 45 min, potom se ochladí a zředí petroletherem /t. v. 60 až 80 °C/. Směs se zfiltruje a získá se ethylester 7-ethoxy-4-hydroxy-1,8-naftyridin-3-karboxylové, t. t. 175 až 179 °C.

#### Příklad A 6

Ethylester 6-brom-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny se připraví z 6-amino-3-brom-2-methylpyridinu /přípraveného bromací 6-amino-2-methylpyridinu/, jak je popsáno v UK 1,000,982.

#### Příklad A 7

Směs 6,7 g ethylesteru 6-brom-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, 1,7 g hydroxidu sodného v peletách a 50 ml vody se zahřívá na 180 °C v tlakové nádobě po dobu 18 h. Po ochlazení směsi a filtraci se získá 6-brom-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ol, t. t. nad 250 °C.

#### Příklad A 8

Tento příklad se realizuje obdobně jako příklad A 1.

a/ 50 g 3-hydroxy-2-methylpyridinu se přidá k roztoku 11,6 g sodíku ve 250 ml propan-1-olu, směs se nechá reagovat s 51 ml 1-brompropanu v 50 ml propan-1-olu, za vzniku 2-methyl-3-propoxypyridinu, t. v. 96 až 104 °C /4 kP/.

b/ 30 g propoxypyridinu z a/ se rozpustí ve 100 ml koncentrované kyseliny sírové, přidá se směs 17 ml koncentrované kyseliny dusičné a 20 ml koncentrované kyseliny sírové při teplotě 0 až 5 °C a získá se 2-methyl-6-nitro-3-propoxypyridin, t. t. 54 až 56 °C.

c/ Směs 36,1 g nitropyridinu z b/, 42 g redukovaného práškového železa, 670 ml technického ethanolu a 140 ml vody se za míchání vaří pod zpětným chladičem a přikapává se 15,3 ml chlorovodíkové kyseliny. Získá se 6-methyl-5-propoxy-2-aminopyridin v podobě oleje.

d/ Směs 17,9 g produktu z c/, 22 ml diethylesteru ethoxymethylenmalonové kyseliny a 50 ml technického ethanolu, se vaří 2 h pod zpětným chladičem a získá se diethylester 2-/6-methyl-5-propoxy-2-pyridylaminomethylen/malonové kyseliny, t. t. 116 až 118 °C.

e/ 5 g produktu z d/ se přidá ke 100 ml difenyletheru za míchání při 250 °C a směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem. Získá se ethylester 4-hydroxy-7-methyl-6-propoxy-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 231 až 235 °C /za rozkladu/.

#### Příklad A 9

Tento příklad se realizuje obdobně jako příklad A 1.

a/ Směs 10,2 g methonidu sodného /upravená z kovového sodíku/ a 175 ml methanolu, 43,6 g 3-hydroxy-2-methylpyridinu, 81,9 g fenyltrimethylamoniumchloridu a 400 ml dimethylformamidu se za míchání vaří 5 h pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku, pak

se zfiltruje a destiluje. Jímají se frakce vroucí při 167 až 195 °C a čistí se rychlou chromatografií na křemelině, s použitím dichlormethanu a potom technického ethanolu jako mobilní fáze. Získá se 3-methoxy-2-methylpyridin, který se bez dalšího čištění použije dále.

b/ 24,2 g methoxypyridinu z a/ se rozpustí ve 100 ml koncentrované kyseliny sírové a nechá reagovat se směsí 16,5 ml koncentrované kyseliny dusičné a 20 ml koncentrované kyseliny sírové, která se přikapává za míchání při teplotě 5 °C. Získá se 3-methoxy-2-methyl-6-nitropyridin, t. t. 96 až 98 °C.

c/ Směs 18,0 g nitropyridinu z b/, 24,4 g redukováného práškového železa, 390 ml technického ethanolu a 82 ml vody se za míchání vaří pod zpětným chladičem, přičemž se opatrně přikapává 9,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Získá se 5-methoxy-6-methyl-2-aminopyridin, t. t. 96 až 98 °C.

d/ Směs 3,0 g tohoto aminopyridinu, 4,4 ml diethylesteru ethoxymethylenmalonové kyseliny a 10 ml technického ethanolu se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Získá se diethylester 2-/5-methoxy-6-methyl-2-pyridylaminomethylen/malonové kyseliny, t. t. 109 až 110 °C.

e/ 6,2 g malonanu z d/ se za míchání přidá ke 140 ml vroucího difenyletheru a směs se potom za míchání vaří 45 min pod zpětným chladičem. Získá se ethylester 4-hydroxy-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 262 až 265 °C.

#### Příklad A 10

Směs 5,0 g 6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-olu a 60 ml ledové kyseliny octové se míchá při teplotě 15 až 20 °C a v průběhu 10 min se přikape zbytek 2,4 ml bromu v 10 ml ledové kyseliny octové. Směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 h a potom zfiltruje. Zbytek se promyje vodou, rozmíchá se s vodou a směs

se zalkalizuje hydrogenuhlíčitanem sodným a zfiltruje. Získaná pevná látka se rozmíchá v roztoku hydrogensířičitanu sodného a odfiltruje. Získá se 3-brom-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ol, t. t. 266 až 267 °C.

#### Příklad A 11

Směs 22,0 g 5-ethoxy-6-methyl-2-aminopyridinu a 22,4 ml acetoctanu ethylnatého se míchá za teploty místnosti a pomalu se přidává 47 ml polyfosforečné kyseliny. Po skončeném přidávání se směs postupně ohřívá opatrně na parní lázni, pokud nenastane exotermní reakce provázená značným pěněním. Jakmile se reakce uklidní, zahřívá se směs 75 min na 95 °C, potom se ochladí a přidá ke směsi ledu s vodou. ~~Směs se zředí~~ polyfosforečná kyselina rozpustí, reakční směs se zalkalizuje 5 M roztokem hydroxidu sodného a potom se extrahuje dichlormethanem. Získá se 7-ethoxy-2,6-dimethylpyrido [1,2-a]-pyrimidin-4-on, t. t. 112 až 114 °C. 12,3 g této látky se přidá za míchání ke 190 ml parafinového oleje při 340 °C, v průběhu 10 min. Směs se zahřívá na 340 °C dalších 40 min, potom se ochladí na teplotu místnosti a zředí 180 ml petroletheru /t. v. 60 až 80 °C/. Směs se zfiltruje a získaná pevná látka se promyje etherem. Překrystalováním surového produktu z technického ethanolu se získá 6-ethoxy-2,7-dimethyl-1,8-naftyridin-4-ol, t. t. 281 až 284 °C.

#### Příklad A 12

a/ Směs 55,2 mravenčanu ethylnatého a 51,3 g propionanu ethylnatého se přikape za míchání k suspenzi 20,9 g hydridu sodného /60%ní disperze v oleji/ ve 260 ml bezvodého tetrahydrofuranu, v atmosféře dusíku. Ke konci přidávání se teplota reakční směsi postupně zvyšuje z teploty místnosti až na 45 °C, za rychlého vývoje vodíku. Reakční směs se míchá 2 h, pak se ochladí a opatrně se přidá 400 ml vody. Alkalický roztok se promyje etherem, potom se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etherem. Získá se olej, který se destiluje a jímá se frakce, kte-

rá vře v rozmezí od 100 až do 160 °C; získá se 2-formylpropionan ethylnatý.

b/ 19,0 g produktu z a/ se přikapává ke 29 ml 5 M roztoku hydroxidu sodného a 100 ml vody za udržování teploty pod 15 °C. Tento roztok se potom rychle přidá k roztoku 20,0 g 5-ethoxy-6-methyl-2-aminopyridinu ve 40 ml 4 M roztoku kyseliny chlorovodíkové a 200 ml vody. Tato směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 h, potom se zfiltruje a získá se pevná látka, která krystalizací z vodného technického ethanolu poskytne ethylester 2-/5-ethoxy-6-ethoxy-6-methylpyridin-2-ylaminomethylen/propionové kyseliny, t. t. 118 až 122 °C.

c/ 11,9 g produktu z b/ se přidává k 500 ml parafinového oleje, za míchání při teplotě 320 °C. Zahřívání na tuto teplotu pokračuje 50 min a pak se směs nechá vychladnout. Nalije se do 1 litru petroletheru /t. v. 40 až 60 °C/ a po filtraci směsi se získá 6-ethoxy-3,7-dimethyl-1,8-naftyridin-4-ol, t. t. 238 až 242 °C.

#### Příklad A 13

Směs 10 g ethylesteru 6-ethoxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, 200 ml 5 M roztoku hydroxidu sodného, 64 ml technického ethanolu a 64 ml vody se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Pak se směs ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Pevný podíl se rozpustí ve vodě, roztok se okyselí ledovou kyselinou octovou na pH 5 a zfiltruje. Zbytek po roztření s horkým technickým ethanolem, ochlazení a filtraci poskytne 6-ethoxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylovou kyselinu, t. t. 259 až 261.

#### Příklad B 1

2,5 g ethylesteru 6-ethoxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny se za míchání přidá ke 20 ml oxychloru



ridu fosforečného při teplotě místnosti, pak se směs zahřeje na 40 °C, udržuje po dobu 1 h při této teplotě a ochladí na 10 °C. Nalije se do přebytku směsi ledu s vodou a tato směs se zalkalizuje vodným roztokem amoniaku /hustota 0,88/ za udržování teploty pod 5 °C. Produkt se extrahuje do dichlormethanu. Spojené dichlormethanové extrakty se odpaří za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Získá se ethylester 4-chlor-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. nad 250 °C.

#### Příklady B<sub>2</sub> až B 12

Obdobně jako v příkladu B 1 poskytně sloučenina obecného vzorce V reakcí s oxychloridem fosforečným sloučeninu obecného vzorce III, ve kterém R<sub>1</sub> značí atom chloru. Substituenty R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> ve sloučeninách obecných vzorců V a III a reakční podmínky jsou uvedeny v tabulce 1. Substituent R<sub>5</sub> značí ve všech případech atom vodíku.

Tabulka 1

|              | Substituenty                    |                                |    |                                  | Množ. r. složek             |                           | Reakč.<br>teplota<br>(°C) | Reakč.<br>dobu<br>/min/ |
|--------------|---------------------------------|--------------------------------|----|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
|              | R1                              | R2                             | R3 | R4                               | Výchozí<br>slouč.<br>IV (g) | POCl <sub>3</sub><br>(ml) |                           |                         |
| Pří-<br>klad |                                 |                                |    |                                  |                             |                           |                           |                         |
| B2           | CH <sub>3</sub>                 | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H  | H                                | 2,5                         | 25                        | 60                        | 60                      |
| B3           | CF <sub>3</sub>                 | H                              | H  | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 3,4                         | 30                        | 90                        | 75                      |
| B4           | H                               | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H  | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2,0                         | 40                        | 50                        | 120                     |
| B5           | CH <sub>3</sub>                 | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H  | COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 6,0                         | 50                        | 40-50                     | 60                      |
| B6           | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                              | H  | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 8,8                         | 50                        | 80                        | 25                      |
| B7           | CH <sub>3</sub>                 | Br                             | H  | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 3,5                         | 20                        | 30                        | 60                      |
| B8           | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                              | H  | H                                | 35,9                        | 150                       | 60                        | 120                     |
| B9           | CH <sub>3</sub>                 | OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H  | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1,8                         | 15                        | 40                        | 60                      |
| B10          | CH <sub>3</sub>                 | OCH <sub>3</sub>               | H  | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2,5                         | 20                        | 40                        | 60                      |
| B11          | CH <sub>3</sub>                 | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H  | Br                               | 3,0                         | 40                        | 90                        | 30                      |
| B12          | CH <sub>3</sub>                 | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H  | CH <sub>3</sub>                  | 3,5                         | 30                        | 95                        | 90                      |

Sloučeniny připravené v příkladech B 2 až B 12:

- B 2: 5-chlor-3-ethoxy-2-methyl-1,8-naftyridin, t. t. 164 °C.
- B 3: ethylester 4-chlor-7-trifluormethyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 250 až 252 °C.
- B 4: ethylester 4-chlor-6-ethoxy-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 243 až 250 °C.
- B 5: 1-/4-chlor-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-1-yl/-1-butanon, t. t. 137 až 139 °C.
- B 6: ethylester 4-chlor-7-ethoxy-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 72 až 75 °C.
- B 7: ethylester 6-brom-4-chlor-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 222 až 224 °C.
- B 8: methylester 5-chlor-1,8-naftyridin-2-karboxylóvé kyseliny, t. t. 128 až 133 °C.
- B 9: ethylester 4-chlor-7-methyl-6-propoxy-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 100 až 106 °C.
- B10: ethylester 4-chlor-6-methoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 130 °C.
- B11: 6-brom-5-chlor-3-ethoxy-2-methyl-1,8-naftyridin, t. t. 194 až 195 °C.
- B12: 5-chlor-2,6-dimethyl-3-ethoxy-1,8-naftyridin, t. t. 140 až 144 °C.

#### Příklad B 13

Obdobně jako v příkladu B 1 se směs 3,7 g 6-brom-7-methyl-1,8-naftyridin-4-olu a 25 ml oxychloridu fosforečného míchá 1 h při teplotě 95 °C a získá se 6-brom-5-chlor-2-methyl-1,8-naftyridin, t. t. 160 až 164 °C.

#### Příklad B 14

8,7 g 6-ethoxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny se přidá za míchání při teplotě místnosti k 75 ml

oxychloridu fosforečného. Směs se zahřívá 45 min na 60 °C /vnitřní teplota/, potom se ochladí na 10 °C a přikape k vodnému roztoku amoniaku /hustota 0,88/ v průběhu 4 h, při teplotě 10 °C. Po filtraci se získaná pevná látka promyje absolutním ethanolem /7x po 100 ml/. Spojené promývací podíly se odpaří za sníženého tlaku a získá se 4-chlor-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxamid, který se bez čištění použije v dalším.

#### Příklad B 15

2,77 g 6-ethoxy-2,7-dimethyl-1,8-naftyridin-4-olu se přidá ke 25 ml oxychloridu fosforečného při teplotě místnosti a směs se potom zahřívá 1 h na 95 °C. Zpracováním jako v příkladu B 1 se získá 5-chlor-3-ethoxy-2,7-dimethyl-1,8-naftyridin, t. t. 144 až 147 °C.

#### Příklad C 1

4,0 g N,N-diethyl-2-/4-nitrofenoxy/ethylaminu /příprava viz Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 1971/ se rozpustí ve směsi technického ethanolu, 10 ml vody a 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se zahřeje k varu pod zpěným chladičem a potom se opatrně, po dávkách, přidává 4,6 g redukováného práškového železa. Tato směs se vaří pod spěným chladičem po dobu 7 h a pak za horka zfiltruje. Filtrát se zalkalizuje 5 M roztokem hydroxidu sodného a potom odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozdělí mezi vodu a ether. Organická vrstva se oddělí, vysuší a odpaří. Získá se 4- 2-/N,N-diethylamino/ethoxy anilin jako olej.

#### Příklad C 2

4-/1-adamantyloxy/anilin se připraví tak, jak je popsáno v J. Med. Chem. 1979, 22, 69.

#### Příklad C 3

Roztok 5,0 g 3-/4-nitrofenoxy/propan-1,2-diolu ve 250 ml

absolutního ethanolu se hydrogenuje za atmosférického tlaku v přítomnosti 150 mg 10%ního paladia na uhlí. Po ukončené spotřebě vodíku se katalyzátor odfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a získá se 3-/4-aminofenoxy/propan-1,2-diol jako pevná látka, která se bez čištění použije v dalším.

#### Příklad C 4

S použitím postupu z příkladu C 3 se připraví 2-/4-aminofenoxy/ethanol, a to redukcí 2-/4-nitrofenoxy/ethanolu, který se získá zahříváním směsi 4-chlornitrobenzenu, ethylenglykolu a uhlíčitanu sodného v uzavřené nádobě /Beil. 6, II, 222/.

#### Příklad C 5

4-amino-2,6-dimethylfenol se v podobě hydrochloridu připraví redukcí 2,6-dimethyl-4-nitrofenolu postupem podle příkladu C 1. Zprvu získaná volná báze se rozpustí v dichlormethanu a přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové k tomuto roztoku se získá žádaný produkt.

#### Příprava sloučenin obecného vzorce I

##### Příklad 1

Směs 3,5 g ethylesteru 4-chlor-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny a 1,5 g 4-methoxyanilinu v 50 ml ethanolu se vaří 1,5 h pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí na poloviční objem, ochladí a přidá se ether. Pevný podíl se izoluje filtrací a vysuší. Získá se hydrochlorid ethylesteru 4-/4-methoxyanilino/-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové, t. t. 260 až 262 °C /za rozkladu/.

Aktivní /1/2/ 10 mg/kg; aktivní /4/5/ 30 mg/kg.

Příklad 2 až 23

Obdobně jako v příkladu 1 se připraví sloučeniny obecného vzorce I, a to reakcí sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce IV, kde substituent  $-OR_6$  je umístěn v poloze 4, jak je shrnuto v tabulce 2.

Tabulka 2

| Substituenty slouč.IV |     |                      |                   |                   |                                                                                |                     |              |                   |       |
|-----------------------|-----|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|-------|
| Př.                   | III | Hmotn.<br>III<br>(g) | R <sub>7</sub>    | R <sub>8</sub>    | R <sub>6</sub>                                                                 | Hmotn.<br>IV<br>(g) | EtoH<br>(ml) | Doba<br>varu<br>h | Pozn. |
| 2                     | B2  | 2.0                  | H                 | H                 | CH <sub>3</sub>                                                                | 0.84                | 25           | 5                 | 1     |
| 3                     | B3  | 2.7                  | H                 | H                 | CH <sub>3</sub>                                                                | 1.1                 | 50           | 2                 | 2     |
| 4                     | B4  | 1.8                  | H                 | H                 | CH <sub>3</sub>                                                                | 0.79                | 50           | 1                 | 2     |
| 5                     | B5  | 3.3                  | H                 | H                 | CH <sub>3</sub>                                                                | 1.4                 | 95           | 18                | 3     |
| 6                     | B6  | 6.9                  | H                 | H                 | CH <sub>3</sub>                                                                | 3.0                 | 100          | 17                | 4     |
| 7                     | B7  | 1.7                  | H                 | H                 | CH <sub>3</sub>                                                                | 0.64                | 25           | 1.5               | 2     |
| 8                     | B13 | 1.5                  | H                 | H                 | CH <sub>3</sub>                                                                | 0.80                | 25           | 24                | 5     |
| 9                     | B1  | 2.0                  | H                 | H                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                                             | 0.92                | 45           | 18                | 6     |
| 10                    | B1  | 2.0                  | 2-CH <sub>3</sub> | H                 | CH <sub>3</sub>                                                                | 0.93                | 40           | 6.5               | 7     |
| 11                    | B2  | 2.0                  | 2-CH <sub>3</sub> | H                 | CH <sub>3</sub>                                                                | 1.2                 | 35           | 6.75              | 7     |
| 12                    | B2  | 2.0                  | H                 | H                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | 1.8                 | 55           | 18                | 8     |
| 13                    | B2  | 1.9                  | 3-CH <sub>3</sub> | 5-CH <sub>3</sub> | H                                                                              | 1.6                 | 30           | 3                 | 5     |
| 14                    | B2  | 2.0                  | H                 | H                 | 1-Adamantyl                                                                    | 2.2                 | 45           | 18                | 3     |
| 15                    | B2  | 2.0                  | H                 | H                 | Ph                                                                             | 1.75                | 40           | 20                | 5     |
| 16                    | B1  | 2.0                  | H                 | H                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                  | 0.93                | 45           | 18                | 3     |
| 17                    | B1  | 2.0                  | H                 | H                 | CF <sub>3</sub>                                                                | 1.3                 | 45           | 18                | 3     |
| 18                    | B1  | 2.0                  | H                 | H                 | CH <sub>2</sub> Ph                                                             | 1.35                | 45           | 18                | 3     |

| Substituenty slouč. IV |     |                |                    |                     |                                                                                |               |           |             |       |
|------------------------|-----|----------------|--------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|-------------|-------|
| Př.                    | III | Hmotn. III (g) | R <sub>7</sub>     | R <sub>8</sub>      | R <sub>6</sub>                                                                 | Hmotn. IV (g) | EtOH (ml) | Doba varu h | Pozn. |
| 19                     | B8  | 14.0           | H                  | H                   | CH <sub>3</sub>                                                                | 7.74          | 200       | 18          |       |
| 20                     | B1  | 2.2            | H                  | H                   | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH                                       | 1.36          | 50        | 18          | 3     |
| 21                     | B1  | 0.78           | 3-CH <sub>3</sub>  | H                   | H                                                                              | 0.33          | 35        | 5           | 3     |
| 22                     | B1  | 2.0            | H                  | H                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | 1.30          | 50        | 18          | 3     |
| 23                     | B1  | 2.9            | 3-CH <sub>3</sub>  | 5-CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>                                                                | 1.36          | 40        | 22          | 9     |
| 24                     | B2  | 2.0            | 3-Cl               | 5-Cl                | H                                                                              | 1.60          | 50        | 18          | 3     |
| 25                     | B14 | 6.7            | H                  | H                   | CH <sub>3</sub>                                                                | 3.10          | 110       | 2           | 9     |
| 26                     | B9  | 1.7            | H                  | H                   | CH <sub>3</sub>                                                                | 0.70          | 140       | 2           | 4     |
| 27                     | B10 | 2.34           | H                  | H                   | CH <sub>3</sub>                                                                | 1.10          | 40        | 2           | 4     |
| 28                     | B11 | 2.8            | H                  | H                   | CH <sub>3</sub>                                                                | 1.14          | 125       | 3.3         | 5     |
| 29                     | B1  | 3.0            | H                  | 3-CO <sub>2</sub> H | H                                                                              | 1.64          | 100       | 2.5         | 5     |
| 30                     | B15 | 1.97           | H                  | H                   | CH <sub>3</sub>                                                                | 1.10          | 140       | 2.5         | 2     |
| 31                     | B12 | 3.45           | H                  | H                   | CH <sub>3</sub>                                                                | 1.80          | 30        | 18          | 5     |
| 32                     | B1  | 2.0            | 3-OCH <sub>3</sub> | 5-OCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                                                                | 1.25          | 35        | 4.5         | 7     |
| 33                     | B2  | 1.08           | H                  | H                   | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH                                       | 0.90          | 30        | 18          | 3     |



Poznámky k tabulce 2:

- /1/ Po zahuštění reakční směsi se nepřidává ether.
- /2/ Reakční směs se nazahušťuje, ale zředí se etherem, aby se vyvolala krystalizace.
- /3/ Reakční směs se nazahušťuje, ale zředí se etherem, aby se vyvolala krystalizace.
- /4/ Reakční směs se ochladí a zalkalizuje triethylaminem. Tato směs se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí a čistí rychlou chromatografií na křemelině s použitím ethylacetátu jako mobilní fáze. Hlavní frakce se spojí a odpaří. Odparek se rozpustí v technickém ethanolu a do roztoku se uvádí plynný chlorovodík. Roztok se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Odparek se rozetře s etherem a filtrací se získá produkt.
- /5/ Použije se hydrochlorid sloučeniny obecného vzorce IV. Reakční směs po ochlazení a filtraci poskytne produkt.
- /6/ Po přidavku etheru k ochlazené reakční směsi se vyloučí olej. Supernatant se dekantací oddělí od oleje a triturací s větším množstvím etheru se získá pevná látka, která se izoluje filtrací.
- /7/ Reakční směs se odpaří k suchu za sníženého tlaku a odparek triturací s etherem poskytne pevnou látku, která se izoluje filtrací, rozpustí v technickém ethanolu a čistí sloupcovou chromatografií s použitím aktivovaného křemičitanu jako stacionární fáze a technického ethanolu jako mobilní fáze.
- /8/ K reakční směsi se na začátku přidá několik kapek koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po zahřátí se reakční směs o-

chladí a zfiltruje. Pevný podíl se překrystaluje ze směsi technického ethanolu s etherem.

/9/ Postup jako v poznámce 7, ale jako mobilní fáze se použije dichlormethan.

Sloučeniny připravené podle příkladů 2 až 33:

#### Příklad 2

Hydrochlorid 3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridinu, t. t. 246 až 251 °C.

Aktivní /2/2/ při 30 mg/kg.

#### Příklad 3

Hemihydrochlorid ethylesteru 4-/4-methoxyanilino/-7-trifluormethyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 214 až 217 °C.

Aktivní /1/1/ při 30 mg/kg.

#### Příklad 4

Hydrochlorid ethylesteru 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 213 až 215 °C.

Aktivní /1/1/ při 30 mg/kg.

#### Příklad 5

Hydrochlorid 3-buteryl-6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridinu, t. t. 236 až 240 °C.

Mezní aktivita /1/1/ při 30 mg/kg.

#### Příklad 6

Hydrochlorid ethylesteru 7-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 156 až 160 °C.

Aktivní /3/3/ při 30 mg/kg.

Příklad 7

Hydrochlorid ethylesteru 6-brom-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 182 až 185 °C /za rozkladu/.

Aktivní /1/2/ při 30 mg/kg. Mezní aktivita /1/2/ při 30 mg/kg.

Příklad 8

3-brom-5-/4-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridin, t. t. 164 až 167 °C.

Mezní aktivita /1/1/ při 30 mg/kg.

Příklad 9

Hydrochlorid ethylesteru 6-ethoxy-4-[4-/2-hydroxyethoxy/-anilino]-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 190 až 193 °C.

Aktivní /2/2/ při 30 mg/kg.

Příklad 10

Hemihydrochlorid ethylesteru 6-ethoxy-4-/4-methoxy-2-methylanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 145 až 147 °C.

Aktivní /1/1/ při 30 mg/kg.

Příklad 11

Sesquihydrochlorid 3-ethoxy-5-/4-methoxy-2-methylanilino/-2-methyl-1,8-naftyridina, t. t. 130 °C /za rozkladu/.

Aktivní /1/1/ při 30 mg/kg.

Příklad 12

Hydrát sesquihydrochloridu 4-[4-/2-diethylaminoethoxy/anilino]-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridinu, t. t. 154 až 158 °C.

Mezní aktivita /1/1/ při 30 mg/kg.

Příklad 13

Hydrochlorid 4-/6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino-/2,6-xylenolu, t. t. 306 až 308 °C /za rozkladu/.

Aktivní /2/2/ při 30 mg/kg.

Příklad 14

Hydrochlorid 5-[4-/1-adamantylloxy/anilino]-3-ethoxy-2-methyl-1,8-naftyridinu, t. t. 248 až 252 °C.

Aktivní /1/2/ při 30 mg/kg.

Příklad 15

Hydrochlorid 3-ethoxy-2-methyl-5-/4-fenoxyanilino/-1,8-naftyridinu, t. t. 268 až 270 °C /za rozkladu/.

A /1/2/ 10 mg/kg, I /2/3/ 30 mg/kg.

Příklad 16

Hydrochlorid ethylesteru 6-ethoxy-4-/4-ethoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 213 - 215 °C.

Příklad 17

Hydrochlorid ethylesteru 6-ethoxy-7-methyl-4-/4-trifluor-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 245 až 250 °C.

Příklad 18

Hydrochlorid ethylesteru 4-/4-benzyloxylanilino/-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 213 až 215 °C.

Příklad 19

Methylester 5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-karboxylové kyseliny, t. t. 228 až 229 °C.

Příklad 20

Hydrochlorid ethylesteru 4- 4-/2,3-dihydroxypropoxy/anilino -  
-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t.  
192 až 196 °C.

Mezní aktivita /1/1/ při 30 mg/kg.

Příklad 21

Hydrochlorid ethylesteru 6-ethoxy-4-/4-hydroxy-3-methylanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 210 až 215 °C.

Příklad 22

Sesquihydrochlorid ethylesteru 4- 4-/2-diethylaminoethoxy/-anilino -6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 135 až 140 °C.

Aktivní /1/1/ při 30 mg/kg.

Příklad 23

Ethylester 6-ethoxy-4-/4-methoxy-3,5-dimethylanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 166 až 168 °C.

Aktivní /1/1/ při 30 mg/kg.

Příklad 24

Dihydrát sesquihydrochloridu 2,6-dichlor-4-/6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/fenol, t. t. 181 až 184 °C.

Příklad 25

6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxamid, t. t. 243 až 245 °C.

Příklad 26

Hydrochlorid ethylesteru 4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-6-propoxy-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 263 až 266 °C.

Příklad 27

Hydrát hemihydrochloridu ethylesteru 6-methoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 155 až 159 °C.

Příklad 28

Hemihydrát hemihydrochloridu 6-brom-3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridinu, t. t. 134 až 137 °C /po krystalizaci z ethanolu.

Příklad 29

Hemihydrát hydrochloridu 5-/6-ethoxy-3-ethoxykarbonyl-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/salicylové kyseliny, t. t. 242 až 246 °C.

Příklad 30

Hydrochlorid 3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2,7-dimethyl-1,8-naftyridinu, t. t. 254 až 256 °C.

Příklad 31

Hemihydrát hemihydrochloridu 3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2,6-dimethyl-1,8-naftyridinu, t. t. 135 až 140 °C.

Příklad 32

Hydrát hemihydrochloridu ethylesteru 6-ethoxy-7-methyl-4-/3,4,5-trimethoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 162 až 164 °C.

Mezní aktivita /1/1/ při 30 mg/kg.

Příklad 33

Hydrochlorid 3-[4-/6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/fenoxy]propan-1,2-diolu, t. t. 229 až 233 °C.

Příklad 34

Obdobně jako v příkladu 1 se směs 2,0 g 5-chlor-3-ethoxy-2-methyl-1,8-naftyridinu a 1,05 g 2-methoxyanilinu ve 30 ml technického ethanolu vaří 6 h pod zpětným chladičem, pak se ochladí a zfiltruje. Získá se hydrochlorid 3-ethoxy-5-/2-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridinu, t. t. 250 až 252 °C /za rozkladu/.

Aktivní /1/1/ při 30 mg/kg.

Příklad 35

Obdobně jako v příkladu 1 se směs 1,93 g ethylesteru 4-chlor-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny a 1,33 g 4-fenoxyanilinu ve 40 ml technického ethanolu se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Získá se hydrochlorid ethylesteru 6-ethoxy-7-methyl-4-/4-fenoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 213 až 215 °C.

Aktivní /1/2/ při 30 mg/kg.

### Příklad 36

Obdobně jako v příkladu 1 se směs 2,3 g 5-chlor-3-ethoxy-2-methyl-1,8-naftyridinu a 1,13 g 4-aminofenolu a 25 ml ethanolu vaří 1 h pod zpětným chladičem. Získá se hydrochlorid 4-/6-ethoxy-7-methyl-/1,8-naftyridin-4-ylamino/fenolu, t. t. 275 až 280 °C.

Aktivní /1/2/ při 30 mg/kg.

### Příklad 37

Obdobně jako v příkladu 1 se směs 2,43 g ethylesteru 4-chlor-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny a 1,13 g 4-methoxy-N-methylanilinu ve 25 ml technického ethanolu se vaří 4 h pod zpětným chladičem, potom se zahustí a při 0 °C se přidá 10 ml etheru. Malé množství pevné látky se odfiltruje. Filtrát se zalkalizuje triethylaminem a směs se rozdělí rychlou chromatografií na křemelině, s použitím ethylacetátu jako mobilní fáze. Získaný odparek se rozetře s petroletherem /t. v. 40 až 60 °C/ a získá se ethylester 6-ethoxy-4-/4-methoxy-N-methylanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 129 až 132 °C.

### Příklad 38

47 ml 1 M roztoku lithiumtriethylborhydridu v tetrahydrofuranu sepřidává k roztoku 4,5 g ethylesteru 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny ve 150 ml tetrahydrofuranu za míchání, v atmosféře dusíku, při 0 až 10 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá 18 h. Přidá se dalších 15 ml roztoku lithiumtriethylborhydridu a roztok se míchá při teplotě místnosti další 4 h. Reakční směs se ochladí na 5 °C, přidá se 5 ml 5 M roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom opatrně 50 ml vody. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje etherem. Vodná vrstva se zalkalizuje 5 M roztokem hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem. Odparek, získaný odpařením ethylacetátových extraktů, se čistí



rychlou chromatografií na křemelině, s použitím směsi dichlormethan-technický ethanol /15 : 1/ jako mobilní fáze; získá se 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-ylmethanol, t. t. 193 až 197 °C.

#### Příklad 39

Ke směsi 5,0 g hydrochloridu 3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridinu, 2,2 g monohydrátu glyoxylové kyseliny a 50 ml ledové kyseliny octové se za míchání přikape 12,5 ml trifluorooctové kyseliny. Směs se míchá a zahřívá na 95 °C po dobu 22 h, pak se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Získaná pevná látka se míchá 15 min ve 100 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného a opět zfiltruje. Získaná pevná látka se rozmíchá ve 100 vody a okyselí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou na pH 1. Po 1 h míchání se směs zfiltruje a získá se pevná látka. Filtrát se odpaří k suchu, odparek se rozetře s vodou a zfiltruje. Podíly pevné látky se spojí, rozpustí ve směsi dichlormethan-methanol, roztok se vysuší, zfiltruje a odpaří. Odparek se rozetře s horkým ethylacetátem a za horka zfiltruje. Získaný pevný podíl se spojí s podílem získaným výše z kyselé směsi, rozetře se s horkým ethylacetátem a za horka zfiltruje. Získaná pevná látka se čistí rychlou chromatografií na křemelině, s použitím směsi ethylacetát-dichlormethan-methanol /5 : 5 : 1/ a potom 1 : 1 : 1. Rezultující pevná látka se rozetře s horkým ethylacetátem a za horka odfiltruje. Získá se 3-[3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-yl]akrylová kyselina jako dihydrát hydrochloridu, t. t. 230 až 235 °C /za rozkladu/.

#### Příklad 40

Směs 4,76 g hydrochloridu ethylesteru 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, 1,73 g glyoxylové kyseliny a 50 ml ledové kyseliny octové se vaří 24 h pod zpětným chladičem. Směs se ochladí a pevná látka se izoluje filtrací. Filtrát se okyselí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou a filtrací se získá druhý podíl pevné látky. Oba podí-

ly se spojí, rozmíchají ve vodě a směs se zalkalizuje hydrogen-uhličitánem sodným. Pomocí koncentrované chlorovodíkové kyseliny se pH směsi nastaví na 6, směs se extrahuje ethylacetátem a potom dichlormethanem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a odpaří. Odparek se rozetře s ethylacetátem a zfiltruje. Získá se hemihydrochlorid 3-[3-ethoxy-6-ethoxykarbonyl-5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-yl]akrylové kyseliny, t. t. 259 až 261 °C.

#### Příklad 41

Směs 2,3 g 3-[3-ethoxy-6-ethoxykarbonyl-5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-yl]akrylové kyseliny, 0,5 g 10%ního paladia na uhlí, 250 ml technického ethanolu a 0,4 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se třepe v atmosféře vodíku až do ukončení jeho spotřeby. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozetře s horkým ethylacetátem a za horka zfiltruje. Získá se hydrochlorid 3-3-ethoxy-6-ethoxykarbonyl-5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-yl propionové kyseliny, t. t. 213 až 216 °C.

#### Příklad 42

Směs 6,38 g ethylesteru 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, 40 ml vody a 120 ml 0,6 M roztoku hydroxidu sodného se za míchání vaří 2 h pod zpětným chladičem a nechá vychladnout. Potom se směs okyselí 100 ml 5 M chlorovodíkové kyseliny a zfiltruje. Filtrát po extrakci dichlormethanem poskytne odparek, ze kterého se po promytí 5 M chlorovodíkovou kyselinou a filtrací získá 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina, t. t. 259 až 263 °C.

#### Příklad 43

Směs 2,6 g hydrochloridu ethylesteru 7-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny a 60 ml 5 M roz-

toku hydroxidu sodného se zahřívá 4 h na parní lázni. Směs se ochladí a zfiltruje. Zbytek se rozpustí v technickém ethanolu a roztokem se nechá probublávat plyný chlorovodík. K vyvolání krystalizace se přidá ether a po filtraci se získá ethylester 4-/4-methoxyanilino/-7-oxo-7,8-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny v podobě hemihydrátu hydrochloridu; t. t. 243 až 246 °C

#### Příklad 44

Směs 1,0 g methylesteru 5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-karboxylové kyseliny a 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se míchá při 0 °C a v průběhu 10 min se přidá 6,5 ml 1 M roztoku lithiumtriethylborhydridu v tetrahydrofuranu. Po míchání 1 h při 0 °C se přidají další 3 ml roztoku lithiumtriethylborhydridu a směs se míchá další 1,5 h při 0 °C. Opatrně se přidá 100 ml vody, směs se extrahuje ethylacetátem a tento extrakt pak 0,5 M chlorovodíkovou kyselinou. Kyselý extrakt se promyje ethylacetátem, zalkalizuje hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje směsí dichlormethan-methanol /3 : 1/ /2x po 200 ml/. Získaný zbytek se roztře s methanolem a zfiltruje se. Rezultující pevná látka se roztře s ethylacetátem a odfiltruje. Získá se 5-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-2-ylmethanol, t. t. 275 až 281 °C.

#### Příklad 45

Roztok 8,0 g 3-butyryl-6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridinu ve 200 ml absolutního ethanolu se přikape při teplotě 0 °C v průběhu 1 h k roztoku 2,4 g borhydridu sodného ve 200 ml absolutního ethanolu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá 18 h. Opatrně se přidává ledová kyselina octová, aby se rozložil přebytečný borhydrid a reakční směs se odpaří k suchu, za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 200 ml etheru a extrahuje dichlormethanem, rezultující pevný podíl se rozpustí v technickém ethanolu a nasytí plyným chlorovodíkem. Přidá se ether k vyvolání krystalizace. Po filtraci se získá 1-[6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-

-naftyridin-3-yl]butan-1-ol, t. t. 120 až 124 °C.

#### Příklad 46

Roztok 2,9 g ethylesteru 4-/4-methoxyanilino/-6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny ve 45 ml dichlormethanu se rychle, za míchání, přidá k suspenzi 12,8 g práškového bezvodého chloridu hlinitého ve 115 ml dichlormethanu. Směs se míchá 24 h při teplotě místnosti a potom nalije do směsi ledu s vodou. Směs se míchá 30 min a potom zfiltruje. Zbytek se zalkalizuje a rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva se odpaří k suchu. Odparek se rozpustí ve 150 ml propan-2-olu a potom čistí sloupcovou chromatografií. Získá se 6-hydroxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina v podobě hemihydrátu, t. t. 267 až 268 °C /za rozkladu/.

#### Příklad 47

Při výrobě tobolek se 10 dílů účinné látky a 240 dílů laktózy desintegruje a smíchá. Směs se plní do tvrdých želatinových tobolek, každá tobolka obsahuje 10 mg účinné látky.

#### Příklad 48

Tablety se vyrábějí z těchto složek:

|                     | hmotnostní díly |
|---------------------|-----------------|
| účinná látka        | 10              |
| laktóza             | 190             |
| kukuřičný škrob     | 22              |
| polyvinylpyrrolidon | 10              |
| stearan hořečnatý   | 3               |

Účinná látka, laktóza a část škrobu se desintegruje, smíchá a vzniklá směs se granuluje roztokem polyvinylpyrrolidonu v ethanolu. Suchý granulát se smíchá se stearanem hořečnatým a zbylým škrobem. Směs se potom lisuje v tabletovacím stroji na tablety,

které obsahují 10 mg účinné látky.

#### Příklad 49

Tablety se vyrábějí stejně jako v předešlém příkladě a patří se obvyklým způsobem enterálním potahem s použitím roz-  
toku 20 % hmot. acetát-ftalátu celulózy a 3 % hmot. diethylfta-  
látu ve směsi ethanol-dichlormethan /1 : 1/.

#### Příklad 50

Při výrobě čípků se 100 dílů účinné látky homogenizuje s  
1300 díly polosyntetických glyceridů jako bázi pro čípky. Směs  
se potom lisuje do tvaru čípků s obsahem 100 mg účinné látky.

#### Příklad 51

Při výrobě tobolek se 50 dílů účinné látky, 300 dílů lak-  
tózy a 3 díly stearanu hořečnatého desintegrují a smíchají.  
Směs se plní do tvrdých želatinových tobolek, každá tobolka ob-  
sahuje 50 mg účinné látky.

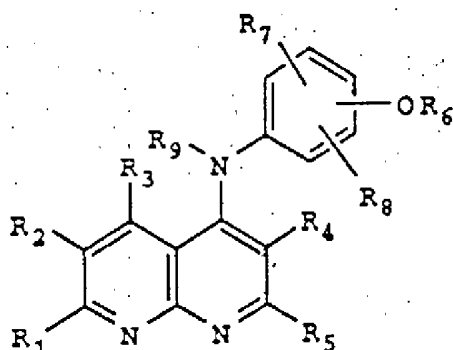
#### Příklad 52

Účinná látka se inkorporuje do masťového základu dokonalou  
homogenizací, až je stejnoměrně rozptýlena. Mast se balí po  
10 g do nádobek se šroubovacími víčky, opatřenými vroubkováním.

|                  |          |
|------------------|----------|
| Účinná látka     | 0,1 g    |
| bílá vazelina do | 10,0 g . |

# PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Sloučeniny obecného vzorce I



/I/

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

R<sub>1</sub> značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, alkoxykarbonylalkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části a se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkanylamínoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R<sub>2</sub> značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenoxyskupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R<sub>3</sub> značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R<sub>4</sub> značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, benzyloxykarbonylovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4

atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

$R_5$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

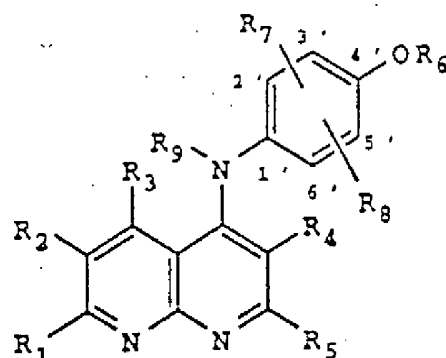
$R_6$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo více hydroxylovými skupinami, atomy halogenu nebo aminoskupinami obecného vzorce  $-NR_{12}R_{13}$ , kde  $R_{12}$  a  $R_{13}$ , nezávisle na sobě, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo  $R_{12}$  a  $R_{13}$  spolu spojeny tvoří s atomem dusíku, na který jsou vázány, pyrrolidinové, morfolinové nebo piperidinové jádro, zbytek alicyklického uhlovodíku se 3 až 12 atomy uhlíku, fenylový zbytek, který může být popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, /cykloalkyl/alkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo benzylovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

$R_7$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

$R_8$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

$R_9$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce II



/II/

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

$R_1$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxyalkenyllovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenyllové části, alkoxykarbonylvinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, omega-hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo polyhalogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

$R_2$  značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxylovou skupinu,

$R_3$  značí atom vodíku,

$R_4$  značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, benzoyloxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo alfa-hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

$R_5$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,



$R_6$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo více hydroxylovými skupinami, atomy halogenu nebo aminoskupinami obecného vzorce  $-NR_{12}R_{13}$ , kde  $R_{12}$  a  $R_{13}$ , nezávisle na sobě, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zbytek alicyklického uhlovodíku se 3 až 12 atomy uhlíku, fenylový nebo benzylový zbytek,

$R_7$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo karboxylovou skupinu,

$R_8$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

$R_9$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Sloučeniny podle nároku 2, obecného vzorce II, ve kterém  $R_1$  značí atom vodíku, methylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, 2-karboxyvinyllovou skupinu, 2-karboxyethyllovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu.

4. Sloučeniny podle některého z nároků 2 nebo 3, obecného vzorce II, ve kterém  $R_2$  značí atom vodíku, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu nebo propoxylovou skupinu nebo atom bromu.

5. Sloučeniny podle některého z nároků 2 až 4, obecného vzorce II, ve kterém  $R_3$  značí atom vodíku.

6. Sloučeniny podle některého z nároků 2 až 5, obecného vzorce II, ve kterém  $R_4$  značí atom vodíku, atom bromu, ethoxykarbonylovou skupinu, 1-butyrylovou skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu nebo 1-hydroxybu-

tylovou skupinu.

7. Sloučeniny podle některého z nároků 2 až 6, obecného vzorce II, ve kterém  $R_5$  značí atom vodíku nebo methylovou skupinu.

8. Sloučeniny podle některého z nároků 2 až 7, obecného vzorce II, ve kterém  $R_6$  značí atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, 1-adamantylový zbytek, fenylovou skupinu, 2-/diethylamino/ethylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu, 2,3-dihydroxypropylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu.

9. Sloučeniny podle některého z nároků 2 až 8, obecného vzorce II, ve kterém  $R_7$  značí atom vodíku, 2'-methylovou skupinu, 3'-methylovou skupinu, 3'-methoxylovou skupinu, 3'-chlor nebo 3'-karboxylovou skupinu.

10. Sloučeniny podle některého z nároků 2 až 9, obecného vzorce II, ve kterém  $R_8$  značí atom vodíku, 5'-methylovou skupinu, 5'-methoxylovou skupinu nebo 5'-chlor.

11. Sloučeniny podle některého z nároků 2 až 10, obecného vzorce II, ve kterém  $R_9$  značí atom vodíku nebo methylovou skupinu.

12. Sloučeniny podle nároku 2, obecného vzorce II, ve kterém  $R_1$  značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-karboxyvinyllovou skupinu,  $R_2$  značí alkoxylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,  $R_3$  značí atom vodíku,  $R_4$  značí alkoxykarbonylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku,  $R_5$  značí atom vodíku,  $R_6$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu, 2-/diethylamino/ethylovou skupinu nebo 2,3-dihydroxypropylovou skupinu,  $R_7$  značí atom vodíku nebo 2'-methylovou skupinu, a  $R_8$  a  $R_9$  značí atomy vodíku.

13. Sloučeniny podle nároku 2, obecného vzorce II, ve kterém  $R_1$

značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu,  $R_2$  značí atom vodíku,  $R_3$  značí atom vodíku,  $R_4$  značí alkoxykarbonylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku,  $R_5$  značí atom vodíku,  $R_6$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu, jednou nebo více hydroxylovými skupinami nebo aminoskupinami obecného vzorce  $-NR_{12}R_{13}$ , kde  $R_{12}$  a  $R_{13}$ , nezávisle na sobě, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a  $R_7$ ,  $R_8$  a  $R_9$  značí atomy vodíku.

14. Sloučeniny podle nároku 2, obecného vzorce II, ve kterém  $R_1$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,  $R_2$  značí alkoxylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  a  $R_6$  značí atomy vodíku,  $R_7$  atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,  $R_8$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a  $R_9$  značí atom vodíku.

15. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, vybrané ze skupiny, která obsahuje:

ethylester 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridin,

ethylester 7-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 6-ethoxy-4-[4-/2-hydroxyethoxy/anilino]-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

4-/6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/-2,6-xylanol,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

16. Farmaceutické kompozice, obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 15, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným zředěvadlem nebo nosičem.

17. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 15 jako léčiv.

značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu,  $R_2$  značí atom vodíku,  $R_3$  značí atom vodíku,  $R_4$  značí alkoxykarbonylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku,  $R_5$  značí atom vodíku,  $R_6$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu, jednou nebo více hydroxylovými skupinami nebo aminoskupinami obecného vzorce  $-NR_{12}R_{13}$ , kde  $R_{12}$  a  $R_{13}$ , nezávisle na sobě, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a  $R_7$ ,  $R_8$  a  $R_9$  značí atomy vodíku.

14. Sloučeniny podle nároku 2, obecného vzorce II, ve kterém  $R_1$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,  $R_2$  značí alkoxylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  a  $R_6$  značí atomy vodíku,  $R_7$  atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,  $R_8$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a  $R_9$  značí atom vodíku.

15. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, vybrané ze skupiny, která obsahuje:

ethylester 6-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

3-ethoxy-5-/4-methoxyanilino/-2-methyl-1,8-naftyridin,

ethylester 7-ethoxy-4-/4-methoxyanilino/-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethylester 6-ethoxy-4-[4-/2-hydroxyethoxy/anilino]-7-methyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

4-/6-ethoxy-7-methyl-1,8-naftyridin-4-ylamino/-2,6-xylenol,

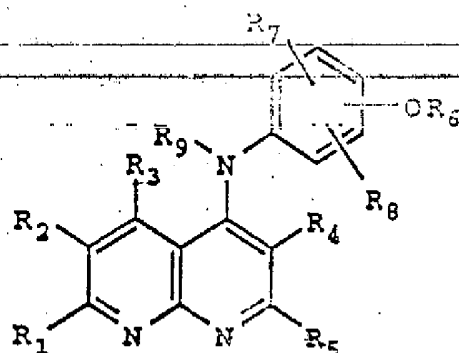
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

16. Farmaceutické kompozice, obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 15, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným zředovadlem nebo nosičem.

17. Sloučeniny vzorce I podle některého z nároků 1 až 15 pro léčení revmatických onemocnění.

18. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 15 k výrobě léčiva pro aplikaci při léčení revmatických onemocnění.

19. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



/I/

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde

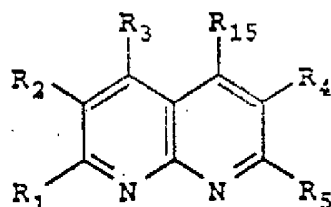
$R_1$  značí atom vodíku, alkyllovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxyalkenyllovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenyllové části, alkoxykarbonylalkenyllovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části a se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenyllové části, hydroxyalkyllovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkyllovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyllové části, alkoxykarbonylalkyllovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyllové části, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkyllovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylamínoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

$R_2$  značí atom vodíku nebo atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu

$R_7$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

$R_8$  značí atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

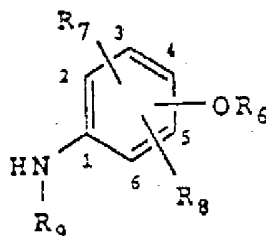
$R_9$  značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce III



/III/

ve kterém  $R_{15}$  značí snadno odštěpitelnou skupinu,

a/ uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce IV



/IV/

nebo s její solí, zahříváním, popřípadě v přítomnosti netečné organické kapaliny, kterou je s výhodou rozpouštědlo reakčních složek, za teploty v rozmezí od 0 až do 150 °C, za atmosférického tlaku, popřípadě v přítomnosti kyseliny nebo báze, nebo se

b/ uvádí do reakce sloučenina obecného vzorce I, ve kterém  $R_6$  značí atom vodíku, se sloučeninou obecného vzorce XVI

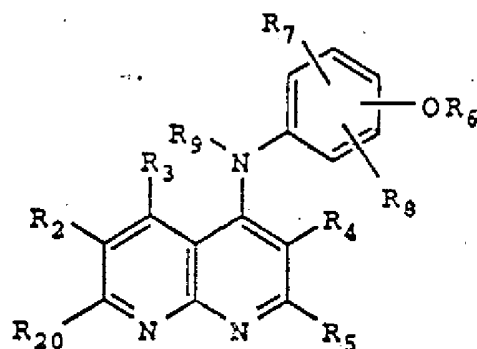
$R_6L$

/XVI/

ve kterém L značí snadno odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu, zahříváním, popřípadě v přítomnosti netečné organické

kapaliny, kterou je s výhodou rozpouštědlo reakčních složek, za teploty v rozmezí od 0 až do 150 °C, za atmosférického tlaku, s výhodou v přítomnosti báze, nebo se

c/ uvádí do reakce sloučenina obecného vzorce XVII



/XVII/,

ve kterém R<sub>20</sub> značí snadno odštěpitelnou skupinu, s alkoxidem alkalického kovu s 1 až 6 atomy uhlíku, zahříváním, popřípadě v přítomnosti netečné organické kapaliny, kterou je s výhodou rozpouštědlo reakčních složek, za teploty v rozmezí od 50 až do 250 °C, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> značí alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo se

d/ nahradí substituent R<sub>20</sub> ve sloučenině obecného vzorce XVII, kde značí snadno odštěpitelnou skupinu, hydroxylovou skupinou, například reakcí s hydroxidem alkalického kovu, v prostředí netečné organické kapaliny, nebo hydrolýzou s použitím vodné kyseliny nebo báze, za teploty v rozmezí od 0 do 200 °C, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> značí hydroxylovou skupinu, nebo se

e/ redukuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> značí karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, redukčním činidlem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> značí karboxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo se

f/ hydrolýzuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> značí alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například s použitím báze, například hydroxidu sodného, za vzniku sloučeniny obecného

vzorce I, ve kterém  $R_1$  značí hydroxylovou skupinu, nebo se

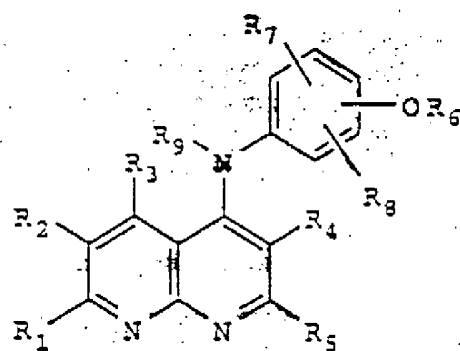
g/ redukuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém  $R_4$  značí alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R_4$  značí alfa-hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo se

h/ sloučenina obecného vzorce I, ve kterém  $R_2$  značí alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, uvádí do reakce s dealylačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R_2$  značí hydroxylovou skupinu.





Vzorec pro anotaci /I/



(I)

KL