

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.05.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.06.1999 31.01.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/137101 2000/179216**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/14901**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/72801**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4308

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/02
C 07 D 487/04
A 61 K 31/505
A 61 K 31/4375
A 61 P 19/00
A 61 P 29/00
A 61 P 31/12
A 61 P 35/04

(71) Přihlašovatel:

MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Původce:

Coleman Paul J., Rahway, NJ, US;
Duggan Mark E., Rahway, NJ, US;
Halczenko Wasyl, Rahway, NJ, US;
Hartman George D., Rahway, NJ, US;
Hutchinson John H., Rahway, NJ, US;
Meissner Robert S., Rahway, NJ, US;
Patane Michael A., Rahway, NJ, US;
Perkins James J., Rahway, NJ, US;
Wang Jiabing, Rahway, NJ, US;
Breslin Michael J., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty kyseliny nonanové

(57) Anotace:

Deriváty kyseliny nonanové, jejich syntézy a jejich použití jako antagonistů receptorů $\alpha\upsilon$ integrinů. Sloučeniny podle vynálezu mají antagonistické účinky zvláště na receptory integrinů $\alpha\upsilon\beta3$, $\alpha\upsilon\beta5$, a $\alpha\upsilon$ asociované s jinými β -podjednotkami a jsou použitelné pro inhibici resorpce kostí, léčení a prevenci osteoporózy a inhibici vaskulární restenózy, diabetické retinopatie, makulární degenerace, angiogeneze, aterosklerózy, zánětu, zánětlivé artritidy, virového onemocnění, rakoviny a metastatického růstu tumorů.

Deriváty kyseliny nonanové

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká derivátů kyseliny nonanové, jejich syntézy a jejich použití jako antagonistů receptorů α v integrinů.

5 Sloučeniny podle vynálezu mají antagonistické účinky zvláště na receptory integrinů α v β 3, α v β 5, a α v asociované s jinými β -podjednotkami a jsou použitelné pro inhibici resorpce kostí, léčení a prevenci osteoporózy a inhibici vaskulární restenózy, diabetické retinopatie, makulární degenerace, angiogeneze, aterosklerózy,

10 zánětu, zánětlivé artritidy, virového onemocnění, rakoviny a metastatického růstu tumorů.

Dosavadní stav techniky

Předpokládá se, že působením integrinových receptorů je

15 možno ovlivnit celou řadu onemocnění, a antagonisté integrinových receptorů tedy tvoří skupinu látek použitelných jako léčiva. Integrinové receptory jsou heterodimerní transmembránové receptory, jejichž prostřednictvím se buňky přichycují a komunikují s extracelulárními matricemi a jinými buňkami (viz S. B. Rodan a G. A. Rodan, „Integrin

20 Function in Osteoclasts“, Journal of Endocrinology, 154: S47 - S56 (1997), který se zařazuje ve svém celku odkazem).

V jednom provedení předkládaného vynálezu jsou popisované sloučeniny použitelné pro inhibici kostní resorpce. Kostní resorpce je zprostředkována působením buněk známých jako osteoklasty.

25 Osteoklasty jsou velké vícejaderné buňky o průměru až do přibližně 400 μ m, které resorbují mineralizovanou tkáň, zejména uhličitán vápenatý a fosforečnan vápenatý, u savců. Osteoklasty jsou aktivně pohyblivé buňky, které migrují podél povrchu kosti a mohou se vázat

na kost, vylučují nezbytné kyseliny a proteázy a tím způsobují skutečnou resorpci mineralizované tkáně z kosti. Předpokládá se zvláště, že osteoklasty existují v alespoň dvou fyziologických stavech, totiž v sekrečním stavu a v migračním nebo pohyblivém stavu.

5 V sekrečním stavu jsou osteoklasty ploché, přichycují se na kostní matrici přes zónu těsného přichycení (tight attachment zone, sealing zone), stávají se vysoce polarizovanými, vytvářejí členitý okraj a vylučují lysozymální enzymy a protony pro resorpci kostí. Adheze osteoklastů na povrchy kostí je důležitý počáteční krok při resorpci

10 kostí. V migračním nebo pohyblivém stavu migrují osteoklasty přes kostní matrici a neúčastní se resorpce, dokud se znovu nepřichytí ke kosti.

Integriny se účastní přichycování osteoklastů, jejich aktivace a migrace. Nejhojnějším integrinem na osteoklastech, například

15 osteoklastech krysy, kuřete, myši a člověka, je integrinový receptor známý jako $\alpha v \beta 3$, o kterém se předpokládá, že interaguje v kosti s proteinovou matricí, která obsahuje sekvenci RGD. Protilátky proti $\alpha v \beta 3$ blokují kostní resorpci *in vitro*, což ukazuje na skutečnost, že tento integrin má úlohu při procesu resorpce. Je stále více důkazů

20 podporujících domněnku, že ligandy $\alpha v \beta 3$ mohou být účinně používány pro inhibici kostní resorpce zprostředkované osteoklasty *in vivo* u savců.

V současnosti jsou hlavním středem zájmu onemocnění kostí osteoporóza, hyperkalcemie nebo maligní stavy, osteopenie

25 v důsledku metastáz do kostí, periodontální onemocnění, hyperparathyroidismus, částečné eroze při revmatoidní artritidě, Pagetova nemoc, osteopenie indukovaná znehybněním a osteoporóza indukovaná glukokortikoidy. Všechny tyto stavy jsou charakterizovány úbytkem kosti v důsledku nerovnováhy mezi resorpcí kostí, tj.

30 rozpadem, a tvorbou kostí, která během života pokračuje průměrnou rychlostí přibližně 14 % za rok. Míra metabolického obratu kostí se

však od místa k místu liší; například je vyšší v trámčitých kostech savců a alveolární kosti v čelistech, než v kůře dlouhých kostí. Sklon ke kostnímu úbytku přímo souvisí s obratem a může činit až více než 5 % za rok u savců bezprostředně po menopauze, což je stav, který již
5 vede ke zvýšenému riziku zlomenin.

Ve Spojených státech je v současnosti přibližně 20 milionů lidí s detekovatelnými frakturami obratlů v důsledku osteoporózy. Navíc dochází přibližně k 250 000 fraktur kyčle za rok, které jsou připisovány osteoporóze. Tato klinická situace je spojena s 12% mírou úmrtnosti
10 během prvních dvou let, zatímco 30 % pacientů po zlomenině vyžaduje doma ošetrovatelskou pomoc.

Pacienti, kteří trpí všemi těmito výše uvedenými stavy, by mohli mít prospěch z léčení prostředky inhibujícími kostní resorpci.

Navíc bylo zjištěno, že ligandy $\alpha\text{v}\beta 3$ jsou použitelné při léčení
15 a/nebo inhibici restenózy (tj. recidivující stenóza po korekčním chirurgickém zákroku na srdeční chlopni), aterosklerózy, diabetické retinopatie, makulární degenerace a angiogeneze (tj. tvorby nových cév) a inhibici virových onemocnění. Dále bylo zjištěno, že růst tumorů závisí na odpovídajícím zásobování krví, které zase závisí na
20 prorůstání nových cév do tumoru; inhibice angiogeneze může tedy ve zvířecích modelech způsobit ústup tumoru (viz Harrison's Principles of Internal Medicine, 12. vydání, 1991, zařazeno ve svém celku odkazem). Proto mohou být sloučeniny s antagonistickým účinkem na ligandy $\alpha\text{v}\beta 3$, které inhibují angiogenezi, použitelné při léčení rakoviny inhibicí
25 růstu tumorů (viz např. Brooks a další, Cell, 79: 1157 - 1164 (1994), zařazeno ve svém celku odkazem).

Byly také předloženy důkazy poukazující na to, že angiogeneze je centrálním faktorem při zahájení a přetrvávání artritického onemocnění, a že vaskulární integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ může být výhodným cílem
30 při zánětlivé artritidě. Proto mohou antagonisté $\alpha\text{v}\beta 3$, kteří inhibují angiogenezi, představovat nový léčebný přístup k léčbě artritických

onemocnění, jako je revmatoidní artritida (viz C. M. Storgard, a další, „Decreased angiogenesis and arthritic disease in rabbits treated with an $\alpha v \beta 3$ antagonist“, J. Clin. Invest., 103: 47 - 54 (1999), zařazeno ve svém celku odkazem).

5 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou také inhibovat vytváření nových cév tím, že mají antagonistické účinky na integrinový receptor, $\alpha v \beta 5$. Bylo ukázáno, že monoklonální protilátka proti $\alpha v \beta 5$ inhibuje v králíčí rohovce a v modelu kuřecí chorioalantoidní membrány angiogenezi indukovanou VEGF (viz M. C. Friedlander, a
10 další, Science 270: 1500 - 1502 (1995), zařazeno ve svém celku odkazem). Sloučeniny s antagonistickými účinky na $\alpha v \beta 5$ jsou tedy použitelné pro léčení a prevenci makulární degenerace, diabetické retinopatie, virových onemocnění, rakoviny a metastatického růstu tumorů.

15 Navíc mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibovat angiogenezi a zánět tím, že působí antagonisticky na αv integrinové receptory asociované s jinými β -podjednotkami, jako je $\alpha v \beta 6$ a $\alpha v \beta 8$ (viz například Melpo Christofidou-Solomidou, a další, „Expression and Function of Endothelial Cell αv Integrin Receptors in
20 Wound-Induced Human Angiogenesis in Human Skin/SCID Mice Chimeras“, American Journal of Pathology, 151: 975 - 83 (1997) a Xiao-Zhu Huang, a další, „Inactivation of the Integrin $\beta 6$ Subunit Gen Reveals a Rol of Epithelial Integrins in Regulating Inflammation in the Lungs and Skin, Journal of Cell Biology“, 133: 921 - 28 (1996), které
25 jsou zařazeny ve svém celku odkazem).

 Navíc některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu antagonizují jak receptory $\alpha v \beta 3$, tak i $\alpha v \beta 5$. Tyto sloučeniny, označované jako látky s „duálním $\alpha v \beta 3 / \alpha v \beta 5$ účinkem“ jsou použitelné pro inhibici kostní resorpce, léčení a prevenci osteoporózy a inhibici
30 vaskulární restenózy, diabetické retinopatie, makulární degenerace,

angiogeneze, aterosklerózy, zánětu, rakoviny a metastatického růstu tumorů.

Peptidylové stejně jako peptidomimetické látky s antagonistickými účinky na $\alpha v \beta 3$ integrinový receptor byly popsány jak ve vědecké, tak i patentové literatuře. Je možno například poukázat například na W. J. Hoekstra a B. L. Poulter, Curr. Med. Chem. 5: 195 - 204 (1998) a tam uvedené odkazy; WO 95/32710; WO 95/37655; WO 97/01540; WO 97/37655; WO 98/08840; WO 98/18460; WO 98/18461; WO 98/25892; WO 98/31359; WO 98/30542; WO 99/15506; WO 99/15507; WO 99/31061; WO 00/06169; EP 853084; EP 854140; EP 854145; US patent No. 5,780,426; a US patent No. 6,048,861. Byl předložen důkaz schopnosti antagonistů $\alpha v \beta 3$ integrinových receptorů zabraňovat resorpci kostí *in vitro* a *in vivo* (viz V. W. Engleman a další, „A Peptidomimetic Antagonist of the $\alpha v \beta 3$ Integrin Inhibits Bone Resorption in Vitro and Prevents Osteoporosis in Vivo“, J. Clin. Invest. 99: 2284 - 2292 (1997); S. B. Rodan a další, „A High Affinity Non-Peptide $\alpha v \beta 3$ Ligand Inhibits Osteoclast Activity *In Vitro* and *In Vivo*“, J. Bone Miner. Res. 11: S289 (1996); J. F. Gourvest a další, „Prevention of OVX-Induced Bone Loss With a Non-peptidic Ligand of the $\alpha v \beta 3$ Vitronectin Receptor“, Bone 23: S612 (1998); M. W. Lark a další, „An Orally Active Vitronectin Receptor $\alpha v \beta 3$ Antagonist Prevents Bone Resorption *In Vitro* and *In Vivo* in the Ovariectomized Rat“, Bone 23 : S219 (1998)).

$\alpha v \beta 3$ integrinový receptor rozpoznává tripeptidovou sekvenci Arg-Gly-Asp (RGD) ve své příbuzné matrici a glykoproteiny buněčného povrchu (viz J. Samanen, a další, „Vascular Indications for Integrin αv Antagonists“, Curr. Pharmaceut. Design 3: 545 - 584 (1997)). Benzazepinové jádro bylo použito mj. firmami Genentech a SmithKline Beecham jako konformačně omezené seskupení napodobující Gly-Asp pro vytvoření nepeptidových antagonistů $\alpha v \beta 3$ integrinových receptorů, které jsou na N-konci substituovány

heterocyklickými skupinami napodobujícími arginin (viz R. M. Keenan a další, „Discovery of Potent Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v\beta 3$) Antagonists“, J. Med. Chem. 40: 2289 - 2292 (1997); R. M. Keenan a další, „Benzimidazole Derivatives As Arginine Mimetics in 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v\beta 3$) Antagonists“, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3165 - 3170 (1998); a R. M. Keenan a další, „Discovery of an Imidazopyridine - Containing 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v\beta 3$) Antagonist With Efficacy in a Restenosis Model“, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3171 - 3176 (1998). Mezi patenty firmy SmithKline Beecham, které popisují takové benzazepinové, stejně jako příbuzné benzodiazepinové a benzocykloheptenové antagonisty $\alpha v\beta 3$ integrinového receptoru patří WO 96/00574, WO 96/00730, WO 96/06087, WO 96/26190, WO 97/24119, WO 97/24122, WO 97/24124, WO 98/15278, WO 99/05107, WO 99/06049, WO 99/15170 a WO 99/15178; patentem firmy Genentech je WO 97/34865. Dibenzocykloheptenové, stejně jako dibenzoxazepinové jádro bylo také použito jako skupina napodobující Gly-Asp pro získání antagonistů $\alpha v\beta 3$ (viz WO 97/01540, WO 98/30542, WO 99/11626 a WO 99/15508, SmithKline Beecham).

Další antagonisté integrinových receptorů, jejichž znaky jsou konformační kruhová omezení kostry, byly popsány ve WO 98/08840; WO 99/30709; WO 99/30713; WO 99/31099; WO 00/09503; US patent No. 5,919,792; US patent No. 5,925,655; US patent No. 5,981,546; a US patent No. 6,017,926.

Stále však trvá potřeba antagonistů αv integrinového receptoru, které jsou nepeptidické, mají malou molekulu a vyznačují se proti již popsaným sloučeninám zlepšenou účinností, farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi stejně jako orální biologickou dostupností a trváním účinku. Tyto sloučeniny by mohly být použitelné pro léčení, prevenci nebo potlačování různých patologických stavů

uvedených výše, které jsou ovlivňovány vazbou na α_v integrinový receptor a buněčnou adhezí a aktivací.

V US patentu No. 6,048,861 (11. dubna 2000) popsali autoři vynálezu mj. řadu 3-substituovaných derivátů kyseliny nonanové, které jsou silnými antagonisty $\alpha_v\beta_3$ integrinového receptoru. V předkládaném vynálezu se popisují analogické deriváty alkanových kyselin, které jsou substituovány v polohách C-5 nebo C-7 alifatického řetězce kyslíkatou funkční skupinou jako je hydroxy a keto, a v poloze C-3 popřípadě substituovanou arylovou skupinou. Při porovnání spůvodními sloučeninami jsou sloučeniny obsahující kyslík v řetězci podle předkládaného vynálezu méně hydrofobní, vykazují sníženou vazbu na plasmatické proteiny a mají vynikající farmakokinetické a/nebo farmakodynamické vlastnosti *in vivo*.

15 **Podstata vynálezu**

Předmětem předkládaného vynálezu je tedy poskytnutí nových derivátů kyseliny nonanové oxygenovaných v poloze C-5 nebo C-7 alifatického řetězce, které jsou použitelné jako antagonisté α_v integrinového receptoru.

20 Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí nových derivátů kyseliny nonanové oxygenovaných v poloze C-5 nebo C-7 alifatického řetězce, které jsou použitelné jako antagonisté $\alpha_v\beta_5$ receptoru.

25 Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí nových derivátů kyseliny nonanové, oxygenovaných v poloze C-5 nebo C-7 alifatického řetězce, které jsou použitelné jako duální antagonisté $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$ receptorů.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí farmaceutických prostředků obsahujících antagonisty integrinového receptoru.

5 Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí způsobů pro výrobu farmaceutických prostředků podle předkládaného vynálezu.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí způsobů vyvolání antagonistujícího účinku na integrinové receptory u savce podáváním sloučenin a farmaceutických prostředků podle
10 předkládaného vynálezu.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí sloučenin a farmaceutických prostředků použitelných pro inhibici kostní resorpce, restenózy, aterosklerózy, zánětu, zánětlivé artritidy, virových onemocnění, diabetické retinopatie, makulární degenerace, angiogeneze, rakoviny a metastatického růstu tumorů.
15

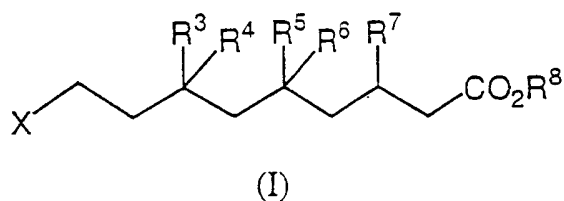
Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí sloučenin a farmaceutických prostředků použitelných pro léčení osteoporózy.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí je
20 poskytnutí způsobů inhibice kostní resorpce, restenózy, aterosklerózy, zánětu, zánětlivé artritidy, virových onemocnění, diabetické retinopatie, makulární degenerace, angiogeneze, rakoviny a metastatického růstu tumorů.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí
25 způsobů pro léčení osteoporózy.

Tyto a další předměty budou zřejmé z následujícího podrobného popisu.

Předkládaný vynález se tedy týká nových sloučenin reprezentovaných strukturním vzorcem (I):

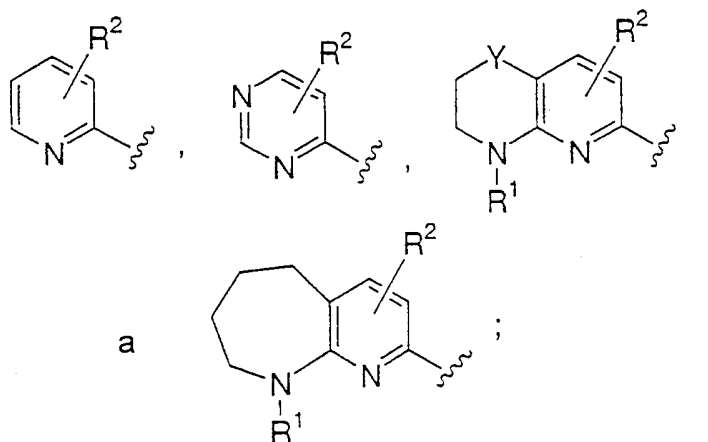


5

kde:

X je zvoleno ze skupiny

10



15

Y je CH₂; O; nebo NR¹;

každá skupina R¹ je nezávisle atom vodíku nebo C₁₋₃-alkyl a každý nearomatický atom uhlíku kruhu je nesubstituovaný nebo nezávisle substituovaný jedním nebo dvěma substituenty R² a každý aromatický atom uhlíku kruhu je nesubstituovaný nebo nezávisle substituovaný jedním substituentem R² zvoleným ze skupiny:

halogen, C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, C₃₋₈-cykloheteroalkyl, C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloheteroalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, amino, amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-acylamino, C₁₋₃-acylamino-C₁₋₆-alkyl, (C₁₋₆-alkyl)₁₋₂-amino, C₃₋₆-cykloalkyl-C₀₋₂-amino, (C₁₋₆-alkyl)₁₋₂-amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkoxykarbonyl, C₁₋₃-alkoxykarbonyl-

-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, nitro, kyano, trifluormethyl, trifluormethoxy, trifluorethoxy, C₁₋₈-alkyl-S(O)₀₋₂-aminokarbonyl, (C₁₋₈-alkyloxykarbonylamino, (C₁₋₈-alkyl)₁₋₂-aminokarbonyloxy, (aryl-C₁₋₃-alkyl)₁₋₂-amino, (aryl)₁₋₂-amino, aryl-C₁₋₃-alkylsulfonylamino; a C₁₋₈-alkylsulfonylamino;

nebo dvěma substituenty R², kde tyto substituenty, jestliže jsou na stejném nearomatickém atomu uhlíku, tvoří spolu s atomem uhlíku, na který jsou navázány, karbonylovou skupinu, nebo dvěma substituenty R², které jsou spolu s atomem uhlíku, na který jsou navázány, spojeny za vytvoření 4- nebo 6-členného nasyceného nebo nenasyceného karbocyklického kruhu;

R³ a R⁵ jsou každá nezávisle atom vodíku, hydroxy, nebo C₁₋₆-alkoxy;

R⁴ a R⁶ jsou každá nezávisle atom vodíku nebo C₁₋₃-alkyl; nebo

R³ a R⁴ společně nebo R⁵ a R⁶ společně znamenají karbonylový kyslík, s podmínkou, že obě skupiny R³ a R⁵ neznamenaají současně atom vodíku;

R⁷ je aryl, kde arylová skupina je zvolena ze skupiny

- (1) fenyl,
- (2) naftyl,
- (3) pyridyl,
- (4) furyl,
- (5) thienyl,
- (6) pyrrolyl,
- (7) oxazolyl,
- (8) thiazolyl,
- (9) imidazolyl,
- (10) pyrazolyl,
- (11) isoxazolyl,
- (12) isothiazolyl,

- (13) pyrimidinyl,
- (14) pyrazinyl,
- (15) pyridazinyl,
- (16) tetrazolyl,
- 5 (17) chinolyl,
- (18) isochinolyl,
- (19) benzimidazolyl,
- (20) benzofuryl,
- (21) benzothienyl,
- 10 (22) indolyl,
- (23) benzthiazolyl,
- (24) benzoxazolyl,
- (25) dihydrobenzofuryl,
- (26) benzo(1,3)dioxolanyl,
- 15 (27) benzo(1,4)dioxanyl,
- (28) chinazolyl,
- (29) chinoxalyl, a
- (30) 3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalenyl;

kde arylová skupina definovaná výše v položkách (1) až (30) je
 20 nesubstituovaná nebo substituovaná jedním až třemi substituenty
 nezávisle zvolenými ze skupiny

hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, halogen, C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl,
 aryl, aryl C₁₋₃-alkyl, amino, amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-acylamino, C₁₋₃-
 -acylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylamino, di(C₁₋₆)-alkylamino, C₁₋₆-
 25 -alkylamino-C₁₋₆-alkyl, di(C₁₋₆)-alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-
 -alkylthio, C₁₋₄-alkylsulfinyl, C₁₋₄-alkylsulfonyl, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₆-alkyl,
 hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₅-alkoxykarbonyl, C₁₋₃-
 -alkoxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₅-alkylkarbonyloxy, kyano, trifluormethyl,
 1,1,1-trifluorethyl, trifluormethoxy, trifluorethoxy, a nitro; nebo dva
 30 sousední substituenty spolu s atomem uhlíku, na který jsou navázány,
 tvoří pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh
 obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze skupiny N, O a S, kde

atomy uhlíku tohoto kruhu mohou být substituovány skupinou oxo nebo C₁₋₃ alkyl; s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl, R² je atom vodíku, a aryl je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom je substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu
5 různý od skupiny methoxy; a

R⁸ je atom vodíku nebo C₁₋₃-alkyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou použitelné jako antagonisté α v integrinového receptoru.

10 Předkládaný vynález se také týká farmaceutických prostředků obsahujících sloučeniny podle předkládaného vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič.

Předkládaný vynález se také týká způsobů výroby farmaceutických prostředků podle předkládaného vynálezu.

15 Předkládaný vynález se také týká způsobů vyvolání antagonistujícího účinku na α v integrinový receptor u savce v případě potřeby podáváním sloučenin a farmaceutických prostředků podle předkládaného vynálezu.

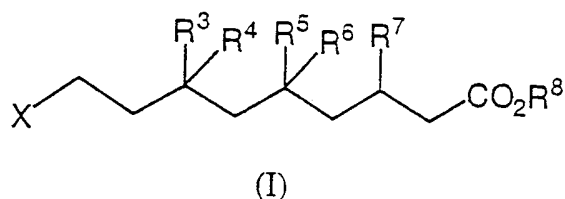
20 Předkládaný vynález se také týká způsobů inhibice kostní resorpce, restenózy, aterosklerózy, zánětu, zánětlivé artritidy, virového onemocnění, diabetické retinopatie, makulární degenerace, angiogeneze, rakoviny a metastatického růstu tumorů podáváním sloučenin a farmaceutických prostředků podle předkládaného vynálezu.

25 Předkládaný vynález se také týká způsobů léčení osteoporózy podáváním sloučenin a farmaceutických prostředků podle předkládaného vynálezu.

Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález je zaměřen na nové deriváty kyseliny nonanové strukturního vzorce (I)

5

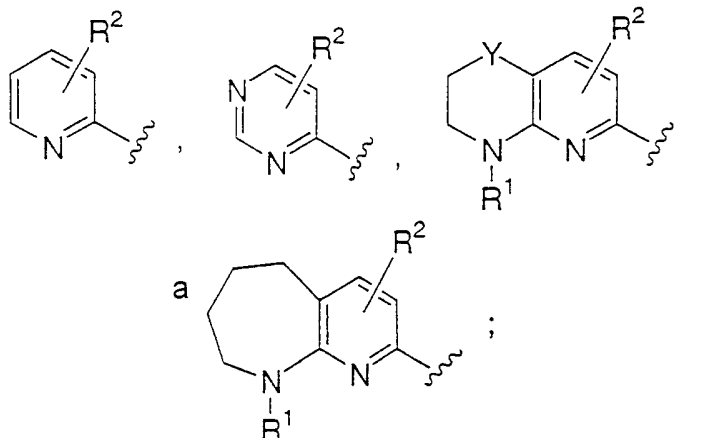


10

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde:

X je zvoleno ze skupiny

15



20

Y je CH₂; O; nebo NR¹;

každá skupina R¹ je nezávisle atom vodíku nebo C₁₋₃-alkyl a každý nearomatický atom uhlíku kruhu je nesubstituovaný nebo nezávisle substituovaný jedním nebo dvěma substituenty R², a každý atom uhlíku aromatického kruhu je nesubstituovaný nebo nezávisle substituovaný jedním substituentem R² zvoleným ze skupiny

25

halogen, C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, C₃₋₈-cykloheteroalkyl, C₃₋₈-
-cykloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloheteroalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl, aryl-C₁₋₆-
-alkyl, amino, amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-acylamino, C₁₋₃-acylamino-C₁₋₆-
-alkyl, (C₁₋₆-alkyl)₁₋₂-amino, C₃₋₆-cykloalkyl-C₀₋₂-amino, (C₁₋₆alkyl)₁₋₂-
5 -amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₆alkyl, hydroxykarbonyl,
hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkoxykarbonyl, C₁₋₃alkoxykarbonyl-C₁-
-6-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, nitro, kyano, trifluormethyl,
trifluormethoxy, trifluorethoxy, C₁₋₈-alkyl-S(O)₀₋₂ (C₁₋₈-alkyl)₀₋₂-
-aminokarbonyl, C₁₋₈-alkyloxykarbonylamino, (C₁₋₈-alkyl)₁₋₂-amino-
10 -karbonyloxy, (aryl-C₁₋₃-alkyl)₁₋₂-amino, (aryl)₁₋₂-amino, aryl-C₁₋₃-
-alkylsulfonylamino a C₁₋₈-alkylsulfonylamino;

nebo dvěma substituenty R², které jestliže jsou na stejném
nearomatickém atomu uhlíku, spolu tvoří s atomem uhlíku, na který
jsou navázány, karbonylovou skupinu, nebo dvěma substituenty R²,
15 které spolu s atomy uhlíku, na které jsou navázány, spolu tvoří 4- až 6-
členný nasycený nebo nenasycený karbocyklický kruh;

R³ a R⁵ jsou každá nezávisle atom vodíku, hydroxy, nebo C₁₋₆-
-alkoxy;

R⁴ a R⁶ jsou každá nezávisle atom vodíku nebo C₁₋₃-alkyl; nebo

20 R³ a R⁴ společně nebo R⁵ a R⁶ společně znamenají karbonylový
atom kyslíku, s podmínkou, že obě skupiny R³ a R⁵ neznamenaí
současně atom vodíku;

R⁷ je aryl, kde arylová skupina je zvolena ze skupiny

- (1) fenyl,
- 25 (2) naftyl,
- (3) pyridyl,
- (4) furyl,
- (5) thienyl,
- (6) pyrrolyl,
- 30 (7) oxazolyl,

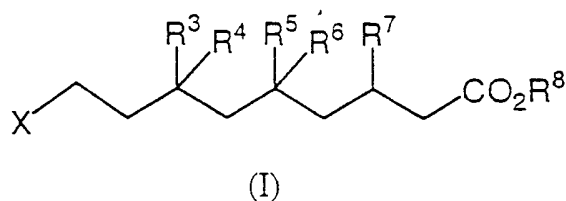
- (8) thiazolyl,
- (9) imidazolyl,
- (10) pyrazolyl,
- (11) isoxazolyl,
- 5 (12) isothiazolyl,
- (13) pyrimidinyl,
- (14) pyrazinyl,
- (15) pyridazinyl,
- (16) tetrazolyl,
- 10 (17) chinolyl,
- (18) isochinolyl,
- (19) benzimidazolyl,
- (20) benzofuryl,
- (21) benzthienyl,
- 15 (22) indolyl,
- (23) benzthiazolyl,
- (24) benzoxazolyl,
- (25) dihydrobenzofuryl,
- (26) benzo(1,3)dioxolanyl,
- 20 (27) benzo(1,4)dioxanyl,
- (28) chinazolyl,
- (29) chinoxalyl, a
- (30) 3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalenyl;

kde arylová skupina definovaná výše v položkách (1) až (30) je
 25 nesubstituovaná nebo substituovaná jedním až třemi substituenty
 nezávisle zvolenými ze skupiny hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, halogen,
 C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, aryl, aryl-C₁₋₃-alkyl, amino, amino-C₁₋₆-alkyl,
 C₁₋₃-acylamino, C₁₋₃-acylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylamino, di(C₁₋₆-
 -6)alkylamino, C₁₋₆-alkylamino-C₁₋₆ alkyl, di(C₁₋₆)alkylamino-C₁₋₆-alkyl,
 30 C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, C₁₋₄-alkylsulfinyl, C₁₋₄-alkylsulfonyl, C₁₋₄-
 -alkoxy-C₁₋₆-alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₅-
 -alkoxykarbonyl, C₁₋₃-alkoxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₅-alkylkarbonyloxy,

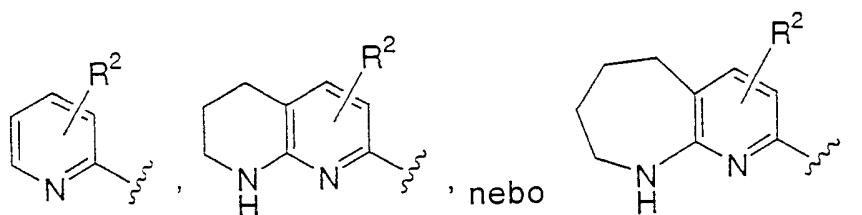
kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl, trifluormethoxy, trifluorethoxy, a nitro; nebo dva sousední substituenty spolu s atomy uhlíku, na které jsou navázány, tvoří pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze skupiny N, O a S, kde atomy uhlíku tohoto kruhu mohou být substituovány skupinou oxo nebo C₁₋₃-alkyl; s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl, R² je atom vodíku, a aryl je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy; a

R⁸ je atom vodíku nebo C₁₋₃-alkyl.

Jedno z provedení předkládaného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny strukturního vzorce (I)



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde X je



R³ je hydroxy a R⁵ je atom vodíku nebo R⁵ je hydroxy a R³ je atom vodíku, nebo R³ a R⁴ společně nebo R⁵ a R⁶ společně znamenají karbonylový kyslík, s podmínkou, že obě skupiny R³ a R⁵ neznamenaí současně atom vodíku;

R^4 a R^6 jsou každá nezávisle atom vodíku nebo methyl; a R^2 , R^7 , a R^8 jsou jak definováno výše.

V jedné třídě tohoto provedení je R^7 aryl, kde arylová skupina je zvolena ze skupiny fenyl, pyridyl, chinolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl,
 5 pyridazinyl, pyrazolyl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl a 3,4-dihydro-2H-
 -1,4-dioxa-5-azanaftalenyl, kde arylová skupina je nesubstituovaná
 nebo substituovaná jedním až dvěma substituenty jak je definováno
 výše, s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-
 -yl, R^2 je atom vodíku, a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom
 10 substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny
 methoxy.

V další třídě tohoto provedení je R^7 chinolyl, pyridyl, nebo
 pyrimidinyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma
 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny halogen, fenyl, C_{1-4} -alkyl,
 15 C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})alkylamino,
 hydroxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl, trifluormethoxy a
 trifluorethoxy, s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-
 -naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku, a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl,
 potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od
 20 skupiny methoxy.

V podtřídě této třídy tohoto provedení je skupina R^2 zvolena ze
 skupiny

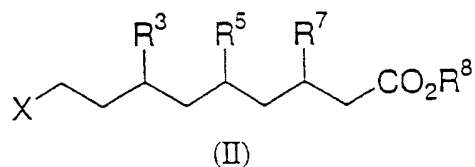
atom vodíku,
 halogen,
 25 amino,
 C_{1-4} -alkylamino,
 C_{3-6} -cykloalkyl- C_{0-2} -alkylamino,
 kyano, C_{1-4} -alkyl,
 cyklopropyl,
 30 aryl- C_{1-3} -alkyl,
 C_{1-4} -acylamino,

C₁₋₄-alkoxy,
C₁₋₄-alkylthio,
aminokarbonyl,
(C₁₋₆-alkyl)₁₋₂-aminokarbonyl,
C₁₋₄-alkoxykarbonyl,
trifluormethyl, a
trifluormethoxy.

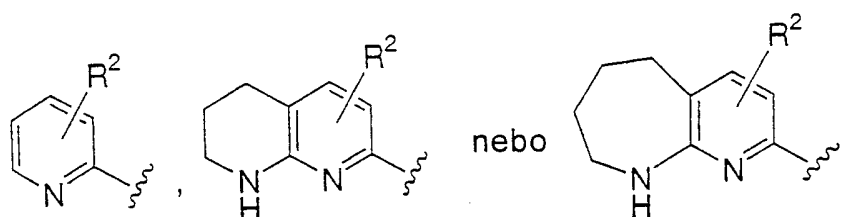
V další podtřídě této třídy je R² zvolena ze skupiny

atom vodíku,
halogen,
amino,
C₁₋₃-alkylamino,
C₃₋₆-cykloalkylmethylamino,
C₁₋₄-alkyl,
cyklopropyl,
trifluormethyl, a
trifluormethoxy.

Další třída tohoto provedení je zaměřena na sloučeniny
strukturního vzorce (II), nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli



kde X je



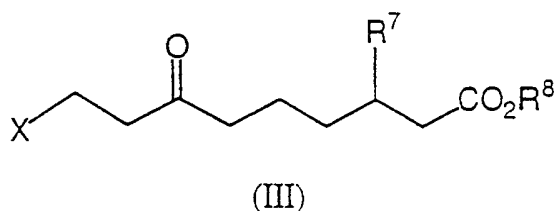
R^3 je hydroxy a R^5 je atom vodíku nebo R^5 je hydroxy a R^3 je atom vodíku, s podmínkou, že obě skupiny R^3 a R^5 nejsou současně atom vodíku;

R^2 je atom vodíku, C_{1-4} -alkyl, cyklopropyl, amino, C_{1-3} -
5 -alkylamino nebo cyklopropylmethylamino;

R^7 je chinolyl, pyridyl nebo pyrimidinyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním substituentem zvoleným ze skupiny C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})alkylamino, kyano, trifluormethyl a trifluormethoxy, s podmínkou, že jestliže X je
10 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku, a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy; a

R^8 je atom vodíku nebo C_{1-3} -alkyl.

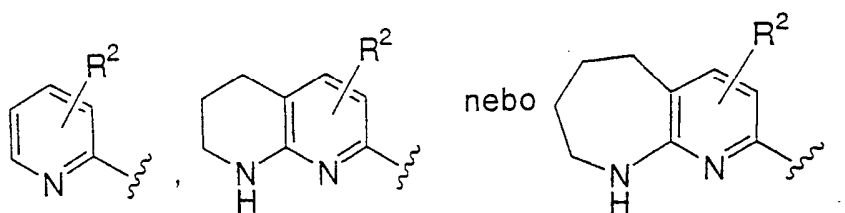
Druhé provedení předkládaného vynálezu je zaměřeno na
15 sloučeniny strukturního vzorce (III)



20

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde X je

25



a R^2 , R^7 a R^8 jsou jak definováno výše.

V jedné třídě tohoto provedení je R^7 aryl, kde arylová skupina je zvolena ze skupiny fenyl, pyridyl, chinolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl a 3,4-dihydro-2H-
-1,4-dioxa-5-azanaftalenyl, kde arylová skupina je nesubstituovaná
5 nebo substituovaná jedním až dvěma substituenty jak bylo definováno výše, s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku, a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy.

10 V další třídě tohoto provedení je R^7 chinolyl, pyridyl nebo pyrimidinyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny halogen, fenyl, C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})-alkylamino, hydroxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl,
15 trifluormethoxy a trifluorethoxy, s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy.

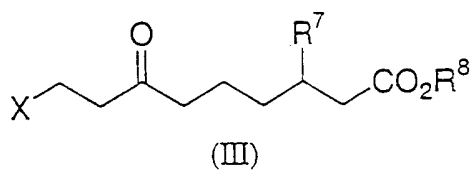
V podtřídě této třídy je skupina R^2 zvolena ze skupiny
20 atom vodíku,
halogen,
amino,
 C_{1-4} -alkylamino,
 C_{3-6} -cykloalkyl- C_{0-2} -alkylamino,
25 kyano,
 C_{1-4} -alkyl,
cyklopropyl,
aryl- C_{1-3} -alkyl,
 C_{1-4} -acylamino,
30 C_{1-4} -alkoxy,
 C_{1-4} -alkylthio,

aminokarbonyl,
 (C₁₋₆-alkyl)₁₋₂-aminokarbonyl,
 C₁₋₄-alkoxykarbonyl,
 trifluormethyl, a
 trifluoromethoxy.

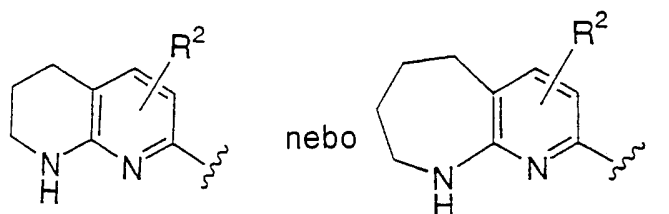
V další podtřídě této třídy je skupina R² zvolena ze skupiny

atom vodíku,
 halogen,
 amino,
 C₁₋₃-alkylamino,
 C₃₋₆-cykloalkylmethylamino,
 C₁₋₄-alkyl,
 cyklopropyl,
 trifluormethyl, a
 trifluoromethoxy.

Další třída tohoto druhého provedení je zaměřena na sloučeniny
 strukturního vzorce (III),



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde X je

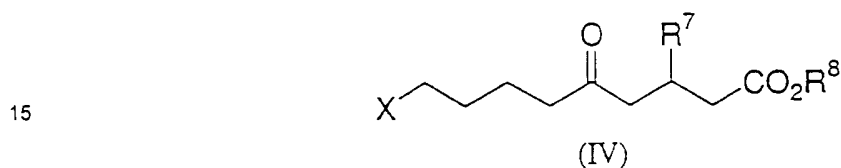


R^2 je atom vodíku, C_{1-4} -alkyl nebo cyklopropyl;

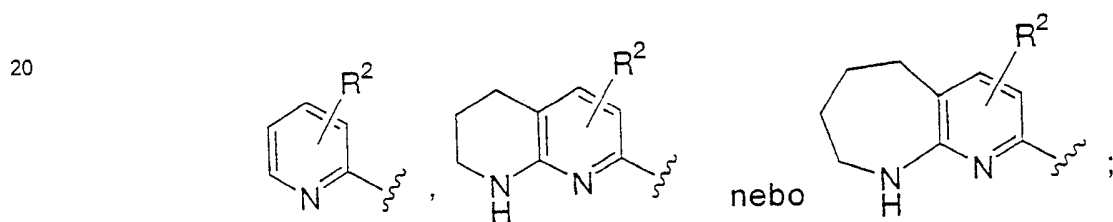
R^7 je chinolyl, pyridyl nebo pyrimidinyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním substituentem zvoleným ze skupiny C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})-alkylamino, kyano, trifluormethyl a trifluormethoxy, s podmínkou, že
5 jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy; a

10 R^8 je atom vodíku nebo C_{1-3} -alkyl.

Třetí provedení podle předkládaného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny strukturního vzorce (IV):



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde X je



25 a R^2 , R^7 a R^8 jsou jak definováno výše.

V jedné třídě tohoto provedení je R^7 aryl, kde arylová skupina je zvolena ze skupiny fenyl, pyridyl, chinolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl,

pyridaziny, pyrazoly, benzofuryly, dihydrobenzofuryly a 3,4-dihydro-2H-
-1,4-dioxa-5-azanaftalenyl, kde arylóvá skupina je nesubstituovaná
nebo substituovaná jedním až dvěma substituenty jak bylo definováno
výše, s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-
5 -yl, R^2 je atom vodíku a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom
substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny
methoxy.

V další třídě tohoto provedení je R^7 chinolyl, pyridyl nebo
pyrimidinyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma
10 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny halogen, fenyl, C_{1-4} -alkyl,
 C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})-
-alkylamino, hydroxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl,
trifluormethoxy a trifluorethoxy, s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-
-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku a R^7 je 6-
15 -substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-
-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy.

V podtřídě této třídy je R^2 zvolena ze skupiny

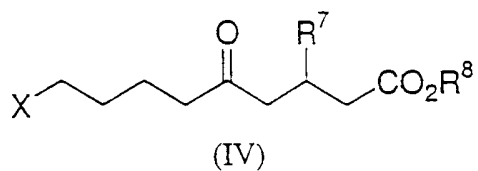
atom vodíku,
halogen,
20 amino,
 C_{1-4} -alkylamino,
 C_{3-6} -cykloalkyl- C_{0-2} -alkylamino,
kyano,
 C_{1-4} -alkyl,
25 cyklopropyl,
aryl- C_{1-3} -alkyl,
 C_{1-4} -acylamino,
 C_{1-4} -alkoxy,
 C_{1-4} -alkylthio,
30 aminokarbonyl,
(C_{1-6} -alkyl) $_{1-2}$ -aminokarbonyl,

C₁₋₄-alkoxykarbonyl,
trifluormethyl, a
trifluormethoxy.

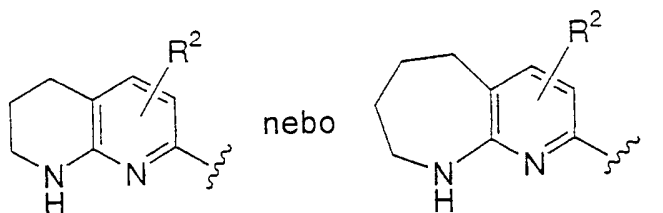
V další podtřídě této třídy je R² zvolena ze skupiny

atom vodíku,
halogen,
amino,
C₁₋₃-alkylamino,
C₃₋₆-cykloalkylmethylamino,
C₁₋₄-alkyl,
cyklopropyl,
trifluormethyl, a
trifluormethoxy.

Další třída tohoto třetího provedení je zaměřena na sloučeniny
strukturního vzorce vzorce (IV):



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde X je:



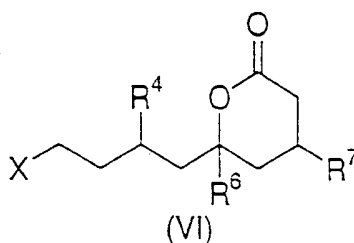
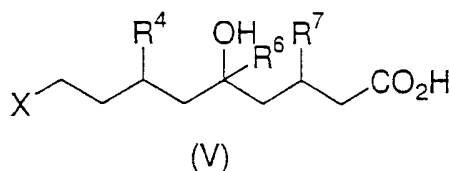
R^2 je atom vodíku, C_{1-4} -alkyl nebo cyklopropyl;

R^7 je chinolyl, pyridyl nebo pyrimidinyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním substituentem zvoleným ze skupiny C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})-alkylamino, kyano, trifluormethyl nebo trifluormethoxy, s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku, a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy; a

R^8 je atom vodíku nebo C_{1-3} -alkyl.

Další provedení podle předkládaného vynálezu jsou zaměřena na sloučeniny vzorců I - IV, kde R^8 je atom vodíku.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu strukturního vzorce (I), kde R^3 je atom vodíku, R^5 je hydroxy a R^8 je atom vodíku, jak je tomu ve strukturním vzorci (V), mohou také existovat v δ -laktonové formě s uzavřeným kruhem strukturního vzorce vzorce (VI).



Ilustrativní, ale neomezující příklady sloučenin podle předkládaného vynálezu, které jsou použitelné jako antagonisté α integrinového receptoru, jsou následující látky:

kyselina 3-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

- 5 kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

- 10 kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

- 15 kyselina 3(S)-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

- 20 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

- 25 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-
-yl)nonanová;

10 kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-
-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-
-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(S)-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(S)-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
10 -[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(S)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
20 -pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(S)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-nonanová;

10 kyselina 3(R)-9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-nonanová;

kyselina 3(S)-9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-nonanová;

kyselina 9-(2-amino-3,5-dimethylpyridin-6-yl)-3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxononanová;

15 kyselina 9-(2,4-diaminopyrimidin-6-yl)-3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxononanová;

kyselina 3-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(R)-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(S)-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
10 -[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(R)-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-
20 -(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-
-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-
-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(R)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido [2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetra-
10 -hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
20 -naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3(R)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3(R)-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

20 Další ilustrativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny zvolené ze skupiny:

kyselina 3(R)-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(S)-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(S)-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
10 -[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
20 -2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-
-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-
-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3(R)-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(R)-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

5 3(S)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3(R)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(R)-9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-nonanová;

kyselina 3(S)-9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-nonanová;

kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(S)-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3(S)-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3(R)-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(S)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(S)-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetra-
10 -hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
20 -tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

15 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další ilustrativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou následující látky:

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5 Pro použití v lékařství označují soli sloučenin podle předkládaného vynálezu netoxické „farmaceuticky přijatelné soli“. Jiné soli však mohou být použitelné při přípravě sloučenin podle vynálezu, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí. Soli zahrnuté do termínu „farmaceuticky přijatelné soli“ označují netoxické soli sloučenin podle
10 tohoto vynálezu, které se obecně připravují reakcí volné báze s vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou. Reprezentativní soli zahrnují následující látky: acetát, benzensulfonát, benzoát, bikarbonát, bisulfát, bitartrát, borát, bromid, vápník, kamsylát, karbonát, chlorid, klavulanát, citrát, dihydrochlorid, edetát, edisylát,
15 estolát, esylát, fumarát, gluceptát, glukonát, glutamát, glykolyarsanilát, hexylresorcinát, hydrabamin, hydrobromid, hydrochlorid, hydroxynaftoát, jodid, isothionát, laktát, laktobionát, laurát, malát, maleát, mandlát, mesylát, methylbromid, methylnitrát, methylsulfát, mukát, napsylát, nitrát, N-methylglukaminamoniová sůl,
20 oleát, oxalát, pamoát (embonát), palmitát, pantothenát, fosfát/difosfát, polygalakturonát, salicylát, stearát, sulfát, subacetát, sukcinát, tannát, tartrát, teoklát, tosylát, triethjodid a valerát. Navíc, jestliže sloučeniny podle vynálezu nesou kyselinovou skupinu, jejich vhodné farmaceuticky přijatelné soli mohou zahrnovat soli s alkalickými kovy,
25 například sodné nebo draselné soli; soli kovů alkalických zemin, například soli vápníku nebo hořčíku; a soli s vhodnými organickými ligandy, například kvarterní amoniové soli.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat chirální centra a mohou se tak vyskytovat jako racemáty, racemické
30 směsi, jednotlivé enantiomery, diastereomerní směsi a jednotlivé diastereomery, přičemž všechny isomerní formy jsou do

předkládaného finále vynálezu zahrnuty. Proto jestliže je sloučenina chirální, patří do rámce vynálezu rozdělené enantiomery nebo diastereomery, v podstatě prosté druhé formy; a dále všechny směsi těchto dvou enantiomerů.

- 5 Některé ze sloučenin popisovaných v předkládaném vynálezu obsahují olefinické dvojné vazby, a pokud není uvedeno jinak, mají zahrnovat geometrické isomery jak E, tak i Z.

10 Některé ze sloučenin popisovaných v předkládaném vynálezu mohou existovat s různými místy připojení vodíku, a budou označovány jako tautomery. Takový příklad může být keton a jeho enolová forma, kde tyto sloučeniny se označují jako keto-enolové tautomery. Do rámce předkládaného vynálezu jsou zahrnuty jednotlivé tautomery stejně jako jejich směsi.

15 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být rozděleny na diastereomerní páry enantiomerů například frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla, například methanolu nebo ethylacetátu, nebo jejich směsí. Takto získaný pár enantiomerů může být dělen na jednotlivé stereoisomery běžnými způsoby, například použitím opticky aktivní kyseliny jako prostředku pro dělení, nebo HPLC s použitím
20 chirální stacionární fáze. Alternativně může být získán jakýkoli enantiomer sloučeniny podle předkládaného vynálezu stereospecifickou syntézou s použitím opticky čistých výchozích látek nebo reagensů se známou konfigurací.

25 V rámci předkládaného vynálezu jsou zahrnuty také polymorfní formy a hydráty sloučenin podle předkládaného vynálezu.

30 Předkládaný vynález zahrnuje také prekursor sloučenin podle vynálezu. Obecně budou tyto prekursor funkční deriváty sloučenin podle předkládaného vynálezu, které jsou snadno přeměnitelné *in vivo* na požadovanou sloučeninu. Při způsobech léčení podle předkládaného vynálezu bude tedy termín „podávání“ zahrnovat léčení
popisovaných stavů specificky uváděnou sloučeninou, nebo

sloučeninou, která nemusí být specificky uvedena, ale která se přeměňuje na uvedenou sloučeninu *in vivo* po podání pacientovi. Běžné způsoby pro volbu a přípravu vhodných prekurzorových derivátů se popisují například v publikaci „Design of Prodrugs“, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, zahrnuto jako celek odkazem. Metabolity těchto sloučenin obsahují aktivní látky vytvořené po zavedení sloučenin podle tohoto vynálezu do biologického prostředí.

Termín „terapeuticky účinné množství“ má znamenat množství léčiva nebo farmaceutického prostředku, které vyvolá biologickou nebo lékařskou odezvu tkáně, systému, živočicha nebo člověka, která je požadována výzkumníkem nebo klinikem.

Termín „antagonista integrinového receptoru“, jak se zde používá, označuje sloučeninu, která se váže na $\alpha v \beta 3$ receptor nebo $\alpha v \beta 5$ receptor, nebo sloučeninu, která se váže na a antagonizuje kombinaci těchto receptorů (například duální antagonista receptorů $\alpha v \beta 3 / \alpha v \beta 5$).

Termín „kostní resorpce“, jak se zde používá, označuje proces, kterým osteoklasty degradují kost.

Termín „alkyl“ má znamenat alkany s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující celkem 1 až 10 atomů uhlíku, nebo jakýkoli počet v tomto rozmezí (tj. methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, atd.).

Termín „alkenyl“ má znamenat alkeny s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 2 až 10 atomů uhlíku nebo jakýkoli počet v tomto rozmezí.

Termín „alkinyl“ má znamenat alkiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující celkově 2 až 10 atomů uhlíku, nebo jakýkoli počet v tomto rozmezí.

Termín „cykloalkyl“ má znamenat cyklické kruhy alkanů obsahující celkem 3 až 8 atomů uhlíku, nebo jakýkoli počet v tomto

rozmezí (tj. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl nebo cyklooktyl).

Termín „cykloheteroalkyl“, jak se zde používá, má znamenat 3- až 8-členný úplně nasycený heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy zvolené ze skupiny N, O nebo S. Příklady
5 cykloheteroalkylových skupin zahrnují, bez omezení, skupiny piperidiny, pyrrolidiny, azetidiny, morfoliny, piperaziny.

Termín „alkoxy“, jak se zde užívá, označuje alkoxidy s přímým nebo rozvětveným řetězcem s uvedeným počtem atomů uhlíku (např.
10 C₁₋₅-alkoxy), nebo jakýmkoli počtem v tomto rozmezí (tj. methoxy, ethoxy, atd.).

Termín „aryl“, jak se zde používá, označuje monocyklický nebo bicyklický systém obsahující alespoň jeden aromatický kruh, kde monocyklický nebo bicyklický systém obsahuje 0, 1, 2, 3 nebo 4
15 heteroatomy zvolené ze skupiny N, O nebo S, a kde monocyklický nebo bicyklický systém je buď nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo více skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny halogen, C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, aryl, aryl-C₁₋₃-alkyl, amino, amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-acylamino, C₁₋₃-acylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-
20 alkylamino-C₁₋₆-alkyl, di(C₁₋₆)alkylamino, di(C₁₋₆)-alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, C₁₋₄-alkylsulfinyl, C₁₋₄-alkylsulfonyl, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₅-alkoxykarbonyl, C₁₋₃-alkoxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, hydroxykarbonyl-C₁₆-alkoxy, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, kyano, trifluormethyl,
25 trifluormethoxy, oxo, a C₁₋₅-alkylkarbonyloxy. Příklady arylové skupiny zahrnují bez omezení skupiny fenyl, naftyl, pyridyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, chinolyl, isochinolyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolyl, thienyl, furyl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzothienyl,
30 benzo(1,3)dioxolanyl, benzo(1,4)dioxanyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl a tetrazolyl, které jsou buď nesubstituované nebo

substituované jednou nebo více skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny halogen, C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, aryl, aryl-C₁₋₃-alkyl, amino, amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-acylamino, C₁₋₃-acylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-alkylamino-C₁₋₆-alkyl, di(C₁₋₆)alkylamino, di(C₁₋₆)alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, C₁₋₄-alkylsulfinyl, C₁₋₄-alkylsulfonyl, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₅-alkoxykarbonyl, C₁₋₃-alkoxykarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, kyano, trifluormethyl, trifluormethoxy, oxo a C₁₋₅-alkylkarbonyloxy. S výhodou je arylová skupina nesubstituovaná, mono-, di-, nebo trisubstituovaná jedním až třemi výše uvedenými substituenty; výhodněji je arylová skupina nesubstituovaná, mono- nebo disubstituovaná jedním až dvěma výše uvedenými substituenty.

Kdekoli se v názvu substituentu objeví termín „alkyl“ nebo „aryl“, nebo kterýkoli z nich pocházejících prefixů (např. aryl-C₀₋₈-alkyl), má být interpretován jako zahrnující omezení výše uvedená pro skupiny „alkyl“ a „aryl“. Uvedené počty atomů uhlíku (např. C₁₋₈) mají nezávisle označovat počet atomů uhlíku v alkylové skupině nebo cyklické alkylové skupině, nebo alkylové části delšího substituentu, ve kterém se alkyl objevuje ve formě z něj pocházejícího prefixu.

Termín „arylalkyl“ a „alkylaryl“ zahrnuje alkylovou část, kde alkyl je definován výše a zahrnuje arylovou část, kde aryl je jak definováno výše. Příklady arylalkylové skupiny zahrnují bez omezení benzyl, fluorbenzyl, chlorbenzyl, fenylethyl, fenylpropyl, fluorfenylethyl, chlorfenylethyl, thienylmethyl, thienylethyl a thienylpropyl. Příklady alkylarylové skupiny zahrnují bez omezení toluen, ethylbenzen, propylbenzen, methylpyridin, ethylpyridin, propylpyridin a butylpyridin.

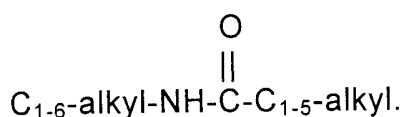
Ve sloučeninách podle předkládaného vynálezu mohou být dva substituenty R², jestliže se nacházejí na stejném atomu uhlíku, brány spolu s atomem uhlíku, na který jsou navázány, za vytvoření karbonylové skupiny.

Termín „halogen“ má zahrnovat jod, brom, chlor a fluor.

Termín „oxy“ znamená atom kyslíku (O). Termín „thio“ znamená atom síry (S). Termín „oxo“ znamená „=O“. Termín „karbonyl“ znamená „C=O“.

5 Termín „substituovaný“ má zahrnovat větší počet stupňů substituce uvedeného substituentu. Jestliže jsou popisovány nebo nárokovány skupiny vícenásobného substituentu, substituované sloučeniny mohou být nezávisle substituovány jednou nebo více popisovanými nebo nárokovánými částmi substituentů, jednotlivě nebo
10 vícenásobně. Termínem nezávisle substituovaný se míní, že substituenty (dva nebo více) mohou být stejné nebo různé.

Při používání standardní nomenklatury v celém tomto popisu se nejprve popisuje koncová část uvedeného postranního řetězce, následovaná sousední funkční skupinou směrem k místu připojení.
15 Například substituent C₁₋₅-alkylkarbonylamino-C₁₋₆-alkyl je ekvivalentní vzorci



20

Při volbě sloučenin podle předkládaného vynálezu bude odborníkovi v oboru zřejmé, že různé substituenty, tj. X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ je třeba volit v souladu s dobře známými principy možného propojování chemických struktur.

25 Reprezentativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují typicky submikromolární aktivitu pro α_v integrinové receptory, zvláště pro receptory $\alpha_v\beta_3$ a $\alpha_v\beta_5$. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou proto použitelné pro léčení savců trpících onemocněním kostí způsobeným nebo zprostředkovaným zvýšenou kostní resorpcí,
30 kteří takové léčení potřebují. Farmakologicky účinná množství sloučenin včetně jejich farmaceuticky přijatelných solí se savci podávají pro inhibici aktivity savčích osteoklastů.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se podávají v dávkách účinných pro antagonizaci $\alpha v\beta 3$ receptoru při potřebě takového léčení, jako například při prevenci nebo léčení osteoporózy. Vynález ilustruje způsob, při kterém je antagonizační účinek na αv integrinový receptor antagonizační účinek na receptor $\alpha v\beta 3$. Antagonizační účinek na receptor $\alpha v\beta 3$ se zvláště volí z inhibice: kostní resorpce, restenózy, angiogeneze, diabetické retinopatie, makulární degenerace, zánětu, zánětlivé artritidy, virových onemocnění, rakoviny a metastatického růstu tumorů. V jednom provedení tohoto způsobu spočívá antagonizační efekt na $\alpha v\beta 3$ receptor v inhibici kostní resorpce.

Dalším příkladem podle vynálezu je způsob, při kterém je antagonizační účinek na αv integrinový receptor antagonizační účinek na receptor $\alpha v\beta 5$. Konkrétně se antagonizační účinek na receptor $\alpha v\beta 5$ volí z inhibice kostní resorpce, restenózy, angiogeneze, diabetické retinopatie, makulární degenerace, zánětu, rakoviny a metastatického růstu tumorů.

Další ilustrací vynálezu je způsob, při kterém je antagonizační účinek na αv integrinový receptor duální $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$ antagonizační účinek. Duální $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$ antagonizační účinek se zvláště volí z inhibice kostní resorpce, restenózy, angiogeneze, diabetické retinopatie, makulární degenerace, zánětu, virových onemocnění, rakoviny a metastatického růstu tumorů.

Předkládaný vynález ilustruje zvláště farmaceutický prostředek obsahující jakoukoli z výše popsanych sloučenin a farmaceuticky přijatelný nosič. Dalším příkladem vynálezu je farmaceutický prostředek vyrobený kombinací jakékoli z výše popsanych sloučenin a farmaceuticky přijatelného nosiče. Vynález je dále ilustrován způsobem výroby farmaceutického prostředku obsahujícího kombinaci jakékoli z výše popsanych sloučenin a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález dále ilustruje způsob léčení a/nebo prevence stavu podmíněného antagonismem vůči α v integrinovému receptoru u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství kterékoli z výše popsaných sloučenin savci. Uvedený stav se s výhodou volí z kostní resorpce, osteoporózy, restenózy, diabetické retinopatie, angiogeneze, makulární degenerace, aterosklerózy, zánětu, zánětlivé artritidy, virových onemocnění, rakoviny, růstu tumorů a metastáz. Stav se výhodněji volí z osteoporózy a rakoviny. Nejvýhodněji je takovým stavem osteoporóza.

Konkrétnějším příkladem vynálezu je způsob vyvolání antagonistického účinku na integriny u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství kterékoli sloučeniny nebo kterýchkoli výše popsaných farmaceutických prostředků savci v případě potřeby. Antagonizačním účinkem na integrin je s výhodou α v β 3 antagonistický účinek; α v β 3 antagonistický účinek se zvláště volí z inhibice kostní resorpce, inhibice restenózy, inhibice aterosklerózy, inhibice angiogeneze, inhibice diabetické retinopatie, inhibice makulární degenerace, inhibice zánětu, inhibice virových onemocnění a inhibice rakoviny a metastatického růstu tumorů. Nejvýhodněji je α v β 3 antagonistickým účinkem inhibice kostní resorpce. Antagonizační účinek na integriny je alternativně α v β 5 antagonistický účinek nebo duální α v β 3/ α v β 5 antagonistický účinek. Příklady antagonistických účinků na receptor α v β 5 jsou inhibice restenózy, aterosklerózy, angiogeneze, diabetické retinopatie, makulární degenerace, zánětu, virových onemocnění a metastatického růstu tumorů.

Další příklady vynálezu jsou způsoby inhibice kostní resorpce a léčení a/nebo prevence osteoporózy u savce v případě potřeby, které zahrnují podávání terapeuticky účinného množství kterékoli ze sloučenin nebo kterýchkoli farmaceutických prostředků popisovaných výše savci.

Další ilustrace vynálezu jsou způsoby léčení hyperkalcemie nebo maligních stavů, osteopenie v důsledku kostních metastáz, periodontálního onemocnění, hyperparathyroidismu, periartikulárních erozí při revmatoidní artritidě, Pagetovy nemoci, osteopenie
5 indukované znehybněním a léčením glukokortikoidy u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství kterékoli sloučeniny nebo kterýchkoli farmaceutických prostředků popisovaných výše savci.

Příkladem vynálezu je zvláště použití kterékoli z výše popsanych
10 sloučenin při výrobě farmaceutického prostředku pro léčení a/nebo prevenci osteoporózy u savce v případě potřeby. Ještě dalším příkladem vynálezu je použití kterékoli z výše popsanych sloučenin při výrobě farmaceutického prostředku pro léčení a/nebo prevenci kostní resorpce, růstu tumorů, rakoviny, restenózy, aterosklerózy, diabetické
15 retinopatie, makulární degenerace, zánětu, zánětlivé artritidy, virových onemocnění a/nebo angiogeneze.

Příkladem vynálezu jsou také prostředky, které dále obsahují účinnou složku zvolenou ze skupiny

- a) organický bisfosfonát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl
20 nebo ester,
- b) modulátor estrogenových receptorů,
- c) modulátor androgenových receptorů,
- d) cytotoxický/antiproliferační prostředek,
- e) inhibitor metaloproteinázy matrice,
- 25 f) inhibitor růstových faktorů odvozených z epidermis, fibroblastů nebo destiček,
- g) inhibitor VEGF,
- h) protilátka proti růstovému faktoru nebo receptoru růstového faktoru

- i) inhibitor Flk-1/KDR, Flt-1, Tck/Tie-2 nebo Tie-1,
- j) inhibitor kathepsinu K,
- k) látka zvyšující sekreci růstového hormonu,
- l) inhibitor osteoklastové protonové ATPázy,
- 5 m) inhibitor urokinázového plasminogenového aktivátoru (u-PA),
- n) fúzní protein protilátka - interleukin-2 specifický pro tumor
- o) inhibitor HMG-CoA reductázy, a
- p) inhibitor prenylace, jako je inhibitor farnesyltransferázy nebo geranylgeranyltransferázy nebo duální inhibitor
- 10 farnesyl/geranylgeranyltransferázy;

a jejich směsi, viz B. Millauer a další, „Dominant-Negative Inhibition of Flk-1 Suppresses the Growth of Many Tumor Types in Vivo“, *Cancer Research*, 56, 1615 - 1620 (1996), zařazeno jako celek odkazem.

- 15 Účinná složka je s výhodou zvolena ze skupiny zahrnující:
- a) organický bisfosfonát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester,
 - b) modulátor estrogenových receptorů,
 - c) modulátor androgenových receptorů,
 - 20 d) inhibitor protonové ATPázy osteoklastů,
 - e) inhibitor HMG-CoA reductázy, a
 - f) inhibitor kathepsinu K;
- a jejich směsi.

Mezi neomezující příklady takových bisfosfonátů patří

25 alendronát, etidronát, pamidronát, risedronát, ibandronát, a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery. Zvláště výhodný bisfosfonát je alendronát, zvláště trihydrát monosodné soli alendronátu.

Neomezujícími příklady modulátorů estrogenových receptorů jsou estrogen, progesterin, estradiol, droloxifen, raloxifen a tamoxifen.

Neomezujícími příklady cytotoxických/antiproliferativních prostředků jsou taxol, vinkristin, vinblastin a doxorubicin.

5 Kathepsin K, dříve známý jako kathepsin O2, je cysteinová proteáza a popisuje se v PCT mezinárodní patentové přihlášce No. WO 96/13523, zveřejněné 9. května 1996; US patentu No. 5,501,969, uděleném 3. března 1996; a US patentu No. 5,736,357, uděleném 7. dubna 1998, které jsou všechny zahrnuty jako celek odkazem.
10 Cysteinové proteázy, zvláště kathepsiny, jsou svázány s velkým počtem onemocnění, jako jsou metastázy tumorů, zánět, artritida a remodelace kostí. Při kyselých hodnotách pH mohou kathepsiny degradovat kolagen typu I. Inhibitory kathepsinové proteázy mohou inhibovat kostní resorpci způsobenou osteoklasty inhibicí degradace
15 kolagenových vláken, a jsou proto použitelné při léčení onemocnění spojených s kostní resorpcí, jako je osteoporóza.

Bylo zjištěno, že látky ze skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, známé jako „statiny“, spouštějí růst nové kosti, nahrazující úbytek kostní hmoty v důsledku osteoporózy (viz The Wall Street Journal,
20 pátek, 3. prosince 1999, str. B1). Proto jsou statiny slibné pro léčení kostní resorpce. Neomezujícími příklady statinů jsou lovastatin, simvastatin, atorvastatin a pravastatin.

Důkaz pro klíčovou úlohu urokináza - urokinázového receptoru (u-PA-u-PAR) při angiogenezi, invazi tumorů, zánětu a remodelaci
25 matrice při hojení ran a jejich vývoji byl předložen v Y. Koshelnick a další, „Mechanisms of signaling through Urokinase Receptor and the Cellular Response“, Thrombosis and Haemostasis 82: 305 - 311 (1999) a F. Blasi, „Proteolysis, Cell Adhesion, Chemotaxis, and Invasiveness Are Regulated by the u-PA-u-PAR-PAI-1 System“,
30 Thrombosis and Haemostasis 82: 298 - 304 (1999). Bylo tedy zjištěno, že látky se specifickým antagonistickým účinkem na vazbu u-PA na u-

PAR inhibují aktivaci plasminogenu na povrchu buněk, růst tumorů a angiogenezi jak v modelech *in vitro*, tak *in vivo*.

H. N. Lode a spolupracovníci v PNAS USA 96: 1591 - 1596 (1999) pozorovali synergické účinky mezi antiangiogenním antagonistou α_v integrinu a fúzním proteinem protilátka - cytokin (interleukin-2) specifickým pro tumor při odstraňování spontánních tumorových metastáz. Jejich výsledky ukazovaly na to, že tato kombinace má schopnost léčit rakovinu a metastatický růst tumorů.

Protonová ATPáza, která se nachází na apikální membráně osteoklastů, hraje podle publikovaných údajů významnou úlohu při procesu kostní resorpce. Proto tato protonová pumpa představuje přitažlivý cíl pro návrh inhibitorů kostní resorpce, které jsou potenciálně použité pro léčení a prevenci osteoporózy a souvisejících metabolických poruch (viz C. Farina a další, „Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents“, DDT, 4: 163 - 172 (1999)).

Byl předložen důkaz, že androgenní steroidy mají fyziologickou úlohu při vývoji kostní hmoty u mužů a žen, a že androgeny působí přímo na kosti. Bylo ukázáno, že na lidských buněčných liniích podobných osteoblastům se vyskytují androgenové receptory, a bylo také ukázáno, že androgeny přímo stimulují proliferaci a diferenciaci kostních buněk. Diskusi k tomuto tématu lze najít v S. R. Davis, „The therapeutic use of androgens in women“, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 69: 177 - 184 (1999) a K. A. Hansen a S. P. T. Tho, „Androgens and Bone Health“, Seminars in Reproductive Endocrinology, 16: 129 - 134 (1998). Modulátory androgenových receptorů mohou tedy najít použití při léčení a prevenci kostního úbytku u žen.

Aktivátory receptoru- γ aktivovaného peroxizomovým proliferátorem (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ), jako jdou thiazolidindiony (TZD) inhibují tvorbu buněk podobných osteoklastům a kostní resorpci *in vitro*. Výsledky uváděné autory R.

Okazaki a další, v Endocrinology, 140: 5060 - 5065 (1999) ukazují na místní mechanismus na buňkách kostní dřeně stejně jako systémové působení na metabolismus glukózy. Mezi neomezující příklady aktivátorů PPAR γ patří troglitazon, pioglitazon, rosiglitazon a BRL 49653.

Předkládaný vynález se také zaměřuje na kombinace sloučenin podle předkládaného vynálezu s jedním nebo více prostředky použitelnými při prevenci nebo léčení osteoporózy. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být například účinně podávány v kombinaci s účinnými množstvími jiných prostředků, jako je organický bisfosfonát, modulátor estrogenového receptoru, modulátor androgenového receptoru, látka zvyšující sekreci růstového hormonu (sekretagog), inhibitor kathepsinu K, inhibitor HMG-CoA reduktázy, aktivátor PPAR γ , nebo inhibitor osteoklastové protonové ATPázy.

Další ilustrace předkládaného vynálezu jsou způsoby léčení růstu tumorů nebo metastáz u savce v případě potřeby, které zahrnují podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny popisované výše a jednoho nebo více prostředků známých jako cytotoxické/antiproliferativní látky, savci v případě potřeby. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také podávány v kombinaci s radiační terapií pro léčení rakoviny a metastatického růstu tumorů.

Sloučeniny s antagonistickými účinky na $\alpha v \beta 3$ integrin podle předkládaného vynálezu mohou být navíc účinně podávány v kombinaci s látkou zvyšující sekreci růstového hormonu při léčbě nebo prevenci poruch metabolismu vápníku nebo fosforu a souvisejících onemocnění. Tato onemocnění zahrnují stavy, u kterých může být prospěšné snížení kostní resorpce. Snížení kostní resorpce by mělo zlepšit rovnováhu mezi resorpcí a tvorbou, omezovat kostní úbytek nebo vést k zesílení kostí. Snížení kostní resorpce může zmírnit bolest spojenou s osteolytickými poškozeními a snížit výskyt a/nebo růst těchto poškození. Mezi tato onemocnění patří:

osteoporóza (včetně osteoporózy způsobené nedostatkem estrogenů, imobilizací, osteoporózy indukované glukokortikoidy a senilní osteoporózy), osteodystrofie, Pagetova nemoc, myositis ossificans, Bechtěrevova nemoc, maligní hyperkalcemie, metastatické onemocnění kostí, periodontální onemocnění, cholelithiáza, nefrolithiáza, urolithiáza, močové kameny, kornatění tepen (skleróza), arthritida, bursitida, neuritida a tetanie. Zvýšená kostní resorpce může být doprovázena patologicky zvýšenými koncentracemi vápníku a fosforu v plasmě, které by mohly být tímto léčením sníženy.

Podobně by byl předkládaný vynález využitelný při zvýšení kostní hmoty u pacientů s deficiencí růstového hormonu. Výhodné kombinace jsou tedy současné nebo střídavé působení antagonistů $\alpha\text{v}\beta 3$ receptoru podle předkládaného vynálezu a látek zvyšujících sekreci růstového hormonu, popřípadě včetně třetí složky obsahující organický bisfosfonát, s výhodou trihydrát monosodné soli alendronátu.

V rámci předkládaného vynálezu mohou být jednotlivé složky kombinace podávány oddělené v různých časech v průběhu léčení nebo souběžně v rozdělených nebo jednotlivých kombinovaných formách. Předkládaný vynález má být tedy chápán tak, aby zahrnoval všechny tyto režimy současného nebo střídavého léčení, a termín „podávání“ má být interpretován podobně. Je třeba rozumět, že v rámci kombinací sloučenin podle předkládaného vynálezu s jinými prostředky použitelnými pro léčení stavů podmíněných integriny jsou zahrnuty v principu jakékoli kombinace s jakýmkoli farmaceutickým prostředkem použitelným pro léčení osteoporózy.

Jak se zde používá, termín „prostředek“ (kompozice) má zahrnovat produkt obsahující specifikované složky ve specifikovaných množstvích, stejně jako jakýkoli produkt, který je přímým nebo nepřímým výsledkem kombinace specifikovaných složek ve specifikovaných množstvích.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podávány v orálních dávkových formách jako jsou tablety, kapsle (kde každá zahrnuje formulace s opožděným nebo prodlouženým uvolňováním, pilulky, prášky, granule, elixíry, tinktury, suspenze, sirupy a emulze. Podobně mohou být také podávány v intravenózní (jednorázově nebo infuze), intraperitoneální, topické (například oční kapky), subkutánní, intramuskulární nebo transdermální (například náplast) formě, při využití všech forem známých odborníkům v oboru farmacie. Účinné, ale netoxické množství požadované sloučeniny, může být použito jako antagonist $\alpha\text{v}\beta 3$.

Dávkovací režim využívající sloučeniny podle předkládaného vynálezu se volí podle řady faktorů včetně typu, druhu, věku, hmotnosti, pohlaví a lékařského stavu pacienta; vážnosti léčeného stavu; způsobu podávání; jaterní a ledvinové funkce pacienta; a konkrétní použité sloučenině nebo její soli. Ošetřující lékař, zvěrolékař nebo klinik může snadno určit a předepsat účinné množství požadovaného léčiva pro prevenci, obrácení nebo zastavení průběhu léčeného onemocnění.

Orální dávky sloučeniny podle předkládaného vynálezu, jestliže se používá pro dosažení uváděných účinků, se budou pohybovat mezi přibližně 0,01 mg na kg tělesné hmotnosti za den (mg/kg/den) až přibližně 100 mg/kg/den, s výhodou 0,01 až 10 mg/kg/den, a nejvýhodněji 0,1 až 5,0 mg/kg/den. Pro orální podávání se prostředky s výhodou poskytují ve formě tablet s obsahem 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 a 500 miligramů účinné složky pro symptomatickou úpravu dávkování u léčeného pacienta. Farmaceutický prostředek typicky obsahuje od přibližně 0,01 mg do přibližně 500 mg účinné složky, s výhodou od přibližně 1 mg do přibližně 100 mg účinné složky. Při intravenózním podávání se budou nejvýhodnější dávky pohybovat od přibližně 0,1 do přibližně 10 mg/kg/min v průběhu infuze konstantní rychlostí. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být s výhodou podávány v jediné

denní dávce, nebo může být celková denní dávka podávána v rozdělených dávkách, dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát za den. Výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být dále podávány v intranazální formě prostřednictvím místního použití vhodných intranazálních pomocných látek, nebo transdermálními způsoby, s využitím takových forem transdermálních náplastí na kůži, které jsou odborníkům s obvyklou zkušeností v oboru dobře známy. Pro podávání ve formě transdermálního dodávacího systému bude podávání dávky v průběhu dávkovacího režimu samozřejmě spíše kontinuální než přerušované.

Při způsobech podle předkládaného vynálezu mohou zde popisované sloučeniny tvořit účinnou složku, přičemž tyto sloučeniny se typicky podávají ve směsi s vhodnými farmaceutickými ředivými, pomocnými látkami nebo nosiči (souhrnně zde označovanými jako „nosné“ materiály), vhodně volenými s ohledem na zamýšlenou formu podávání, tj. orální tablety, kapsle, elixíry, sirupy apod., a v souladu s běžnou farmaceutickou praxí.

Například pro orální podávání ve formě tablety nebo kapsle může být složka účinné látky kombinována s orálním, netoxickým, farmaceuticky přijatelným inertním nosičem jako je laktóza, škrob, sacharóza, glukóza, methylcelulóza, stearan hořečnatý, hydrogenfosforečnan vápenatý, síran vápenatý, mannitol, sorbitol apod; pro orální podávání v kapalně formě mohou být složky orálního léku kombinovány s jakýmkoli orálním, netoxickým, farmaceuticky přijatelným inertním nosičem jako je ethanol, glycerol, voda apod. Navíc, tam kde je to žádoucí nebo nezbytné, mohou být do směsi přidána také vhodná pojiva, kluzné látky, rozvolňovadla a barviva. Mezi vhodná pojiva patří škrob, želatina, přírodní cukry jako je gluóza nebo beta-laktóza, kukuřičná sladidla, přírodní a syntetické gumy jako je akácie, tragakant nebo alginát sodný, karboxymethylcelulóza, polyethylenglykol, vosky apod. Kluzné látky používané v těchto dávkových formách zahrnují oleát sodný, stearan sodný, stearan

hořečnatý, benzoát sodný, octan sodný, chlorid sodný apod. Mezi rozvolňovadla patří bez omezení škrob, methylcelulóza, agar, bentonit, xanthanová guma apod.

5 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také podávány ve formě liposomových dodávacích systémů, jako jsou malé unilamelární váčky, velké unilamelární váčky nebo multilamelární váčky. Liposomy mohou být vytvořeny z řady fosfolipidů jako je cholesterol, stearylamin nebo fosfatidylcholin.

10 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také dodávány s použitím monoklonálních protilátek jako individuálních nosičů, ke kterým jsou molekuly sloučeniny navázány. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také spojeny s vhodnými polymery jako směrovatelnými nosiči léčiva. Mezi tyto polymery mohou patřit polyvinylpyrrolidon, pyranový kopolymer, polyhydroxy-
15 -propylmethakrylamid-fenol, polyhydroxy-ethylaspartamid-fenol nebo polyethylenoxid-polylysin substituovaný palmitoylovými zbytky. Navíc mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu navázány na skupinu biodegradovatelných polymerů použitelných při zajišťování řízeného uvolňování léčiva, jako je například kyselina polymléčná,
20 kyselina polyglykolová, kopolymery kyseliny polymléčné a polyglykolové, polyepsilonkaprolakton, kyselina polyhydroxymáselná, polyorthoestery, polyacetal, polydihydropyrany, polykyanoakryláty a zasíťené nebo amfipatické blokové kopolymery hydrogelů.

25 Ve schématech a příkladech uváděných dále mají různé symboly reagensů a zkratky následující významy:

AcOH:	kyselina octová
BH ₃ .DMS:	Boran.dimethylsulfid
BOC (Boc):	t-Butyloxykarbonyl

	BOP:	benztriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfonium -hexafluorofosfát
	CBZ (Cbz):	karbobenzyloxy nebo benzyloxykarbonyl
	CDI:	karbonyldiimidazol
5	CH ₂ Cl ₂ :	methylenchlorid
	CH ₃ CN:	acetonitril
	CHCl ₃ :	chloroform
	DEAD:	diethylazodikarboxylát
	DIAD:	diisopropylazodikarboxylát
10	DIBAH nebo DIBAL-H:	diisobutylaluminumhydrid
	DIPEA:	diisopropylethylamin
	DMAP:	4-dimethylaminopyridin
	DME	1,2-dimethoxyethan
15	DMF:	N,N-dimethylformamid
	DMSO:	dimethylsulfoxid
	DPFN:	3,5-dimethyl-1-pyrazolylformamidinnitrát
	EDC:	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid.HCl
	EtOAc:	ethylacetát
20	EtOH:	ethanol
	HOAc:	kyselina octová
	HOAT:	1-hydroxy-7-azabenztriazol
	HOBT:	1-hydroxybenzotriazol
	HPLC:	kapalinová chromatografie s vysokou účinností
25	IBCF:	isobutylchloroformát
	LDA:	lithiumdiisopropylamid

- | | |
|--------------------|--------------------------------------|
| MeOH: | methanol |
| MNNG: | 1,1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidin |
| NEt ₃ : | triethylamin |
| NMM: | N-methylmorfolin |
| 5 PCA.HCl: | hydrochlorid pyrazolkarboxamidinu |
| Pd/C: | paladium na uhlí |
| Ph: | fenyl |
| pTSA: | kyselina p-toluensulfonová |
| TEA: | triethylamin |
| 10 TFA: | kyselina trifluoroctová |
| THF: | tetrahydrofuran |
| TLC: | chromatografie na tenké vrstvě |
| TMEDA: | N,N,N',N'-tetramethylethylendiamin |
| TMS: | trimethylsilyl |
- 15 Nové sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny způsoby popisovanými na následujících reakčních schématech a příkladech nebo jejich modifikacích, s použitím snadno dostupných výchozích látek, činidel, a tam kde je to potřebné běžných syntetických postupů. Při těchto postupech je také možno využívat
- 20 variant, které jsou známé odborníkům v oboru organické syntézy, ale podrobněji se nerozvádějí. Například náhrada 5-formyl-2-methylpyrimidinu (1 - 6a) ve schématu 1 vhodně substituovanou sloučeninou aryl-CHO poskytne odpovídající sloučeninu, kde arylová skupina R⁷ je jiná než 2-methylpyrimidin-5-yl. Dělení racemické směsi
- 25 (R) a (S) ketodiesterů 1 - 8 může být prováděno chromatografií HPLC na chirálním pevném nosiči, jako je Chiralcel AD nebo Chiralcel OD. Tímto způsobem se izolují jednotlivé (R)- a (S)-enantiomery, jako je 1 - 8a a 1 - 8b, v podstatě prosté druhého enantiomeru. Konečné

rozdělené produkty 3(R) a 3(S), jako jsou 1 - 11a a 1 - 11b, se odvozují od ketodiesterových prekurzorů při třístupňové sekvenci hydrolýzy, dekarboxylace a hydrolýzy.

C-5 a C-7 alkoholové deriváty sloučenin podle předkládaného
 5 vynálezu mohou být připraveny redukcí odpovídajících 5- a 7-
 ketomeziproduktů, jejichž příprava se popisuje ve schématech a
 příkladech uvedených dále. Redukce může být uskutečňována
 kovovým hydridem, jako je borohydrid sodný nebo lithný, ve vhodném
 rozpouštědle jako je methylenchlorid, tetrahydrofuran, ethanol nebo
 10 methanol. Redukce ketoskupiny za vytvoření alkoholových derivátů
 může být také prováděna enantio- nebo diastereoselektivním
 způsobem s použitím chirálních redukčních činidel, jako je (R)- nebo
 (S)-2-methyl-CBS-oxazaborolidin, ve vhodném rozpouštědle, jako je
 toluen, hexan, diethylether, methylenchlorid nebo tetrahydrofuran.

15 Následující příklady ilustrují nejvýhodnější sloučeniny podle
 předkládaného vynálezu. Nejsou však považovány za jedinou skupinu
 sloučenin uvažovanou v rámci vynálezu. Příklady dále ilustrují
 podrobnosti týkající se přípravy sloučenin podle předkládaného
 vynálezu. Odborníkům v oboru bude zřejmé, že mohou být pro
 20 přípravu těchto sloučenin použity známé variace podmínek a způsobů
 v následujících preparativních postupech. Pokud není uvedeno jinak,
 všechny operace byly prováděny při laboratorní teplotě nebo teplotě
 okolí, a všechny teploty se uvádějí ve stupních Celsia.

Schéma 1

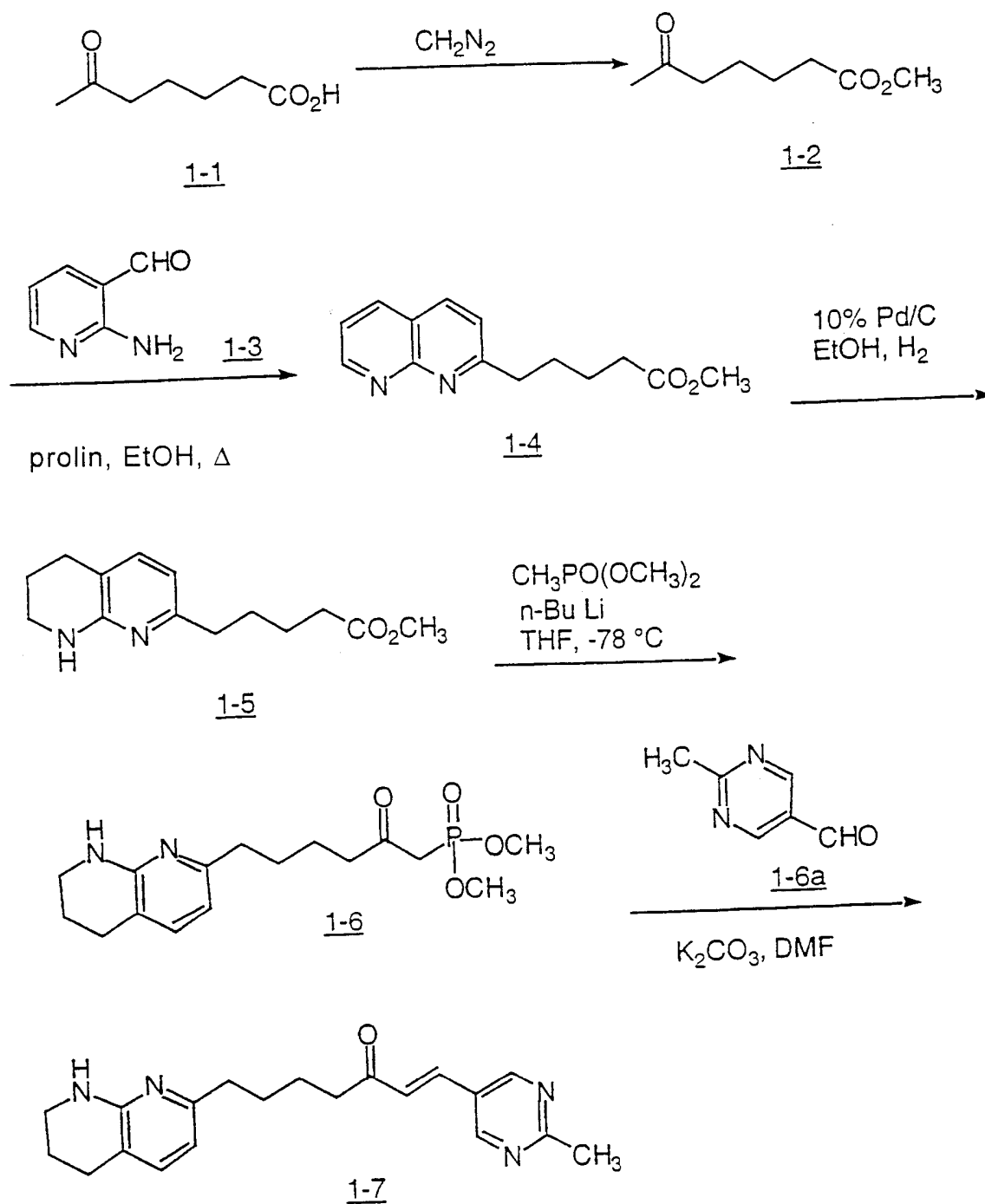
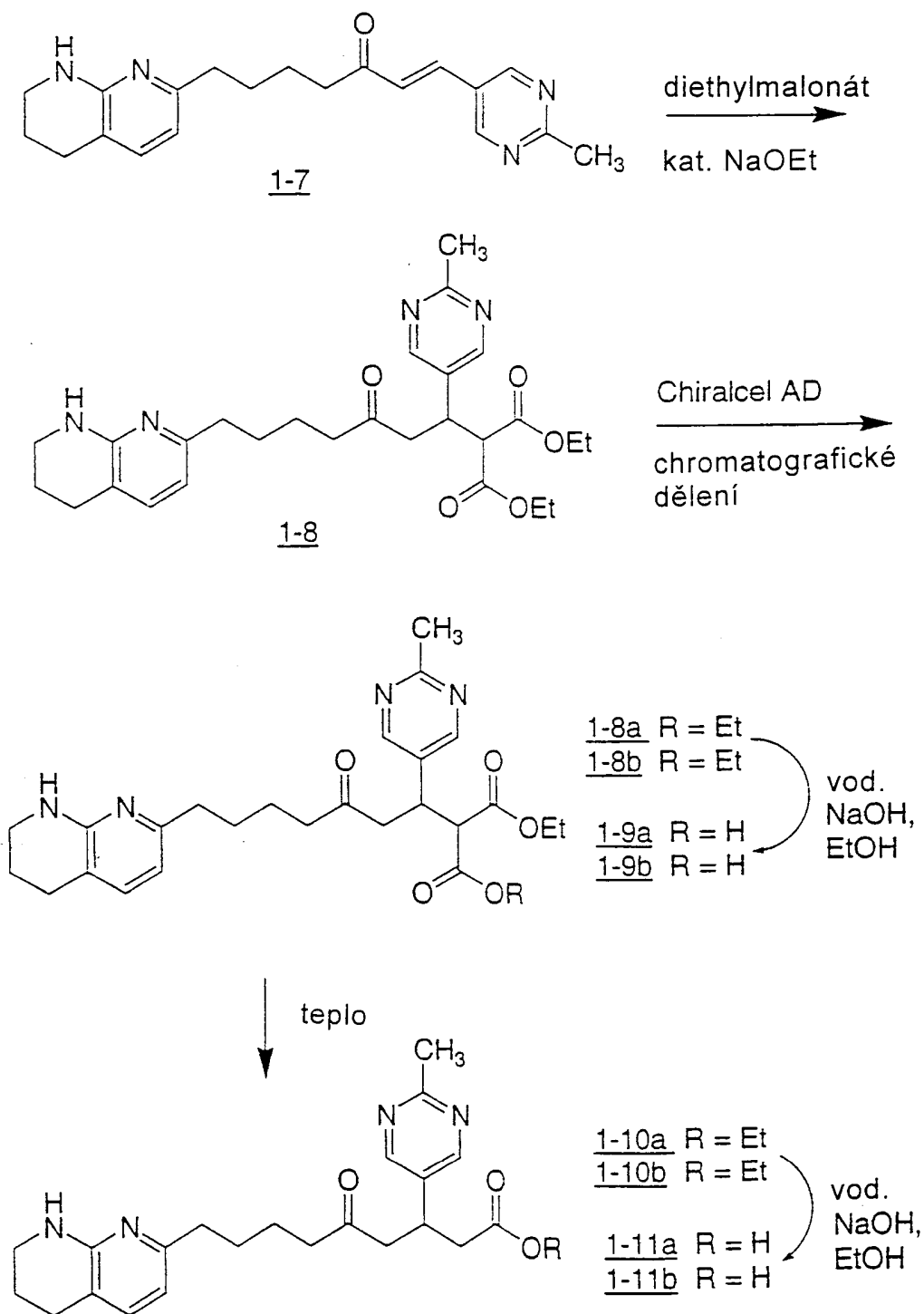


Schéma 1 (pokračování)



Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Kyselina 3(S nebo R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (1 - 11a)

5 Krok A: Methylester kyseliny 6-oxoheptanové (1 - 2)

K rychle míchané směsi diethyletheru (175 ml) a 40% KOH (52 ml) při 0 °C byl přidán MNNG (15,4 g, 105 mmol). Směs byla míchána 10 min. Etherová vrstva byla převedena do roztoku kyseliny 6-oxoheptanové 1 - 1 (5,0 g, 34,68 mmol) a CH₂Cl₂ při teplotě 0 °C.
10 Roztok byl probubláván argonem 30 min a potom zakoncentrován. Blesková chromatografie (silikagel, 30% až 50% EtOAc/hexany) poskytla ester 1 - 2 jako čirý olej.

TLC R_f = 0,88 (silikagel, EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,67 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,33 (m,
15 2H), 2,14 (s, 3H), 1,62 (m, 4H).

Krok B: Methylester kyseliny 5-[1,8]-naftyridin-2-yl-pentanové (1 - 4)

Směs 1 - 2 (1,4 g, 9,04 mmol), 1 - 3, 2-amino-3-formylpyridinu
20 (552 mg, 4,52 mmol) (pro přípravu viz: *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3401), a prolinu (260 mg, 2,26 mmol) v absolutním ethanolu (23 ml) byla zahřívána pod zpětným chladičem 18 hod. Následovalo odstranění rozpouštědla odpařením, zbytek byl čištěn chromatografií (silikagelgel, 80% ethylacetát/hexan, potom ethylacetát) za poskytnutí esteru 1 - 4
25 jako bílé pevné látky.

TLC R_f = 0,38 (silikagel, EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (m, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H),

3,66 (s, 3H), 3,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

Krok C: Methylester kyseliny 5-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-pentanové (1 - 5)

Směs 1 - 4 (630 mg, 2,58 mmol) a 10% Pd/uhlí (95 mg) v EtOH (25 ml) byla míchána pod balonem vodíku 72 hod. Následovala filtrace a odpaření rozpouštědla, zbytek byl čištěn chromatografií (silikagelgel, 70% ethylacetát/hexany) za poskytnutí 1 - 5 jako bezbarvého oleje.

TLC $R_f = 0,58$ (silikagel, ethylacetát).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,66 (m, 4H).

Krok D: Dimethylester kyseliny 2-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-hexylfosfonové (1 - 6)

Roztok dimethylmethyfosfonátu (13,20 g, 106,5 mmol) v bezvodém THF (165 ml) byl ochlazen na teplotu -78°C a po kapkách smísen s 2,5 M n-BuLi (42,3 ml). Po 45 min míchání při -78°C byl po kapkách přidán roztok esteru 1 - 5 (6,6 g, 26,6 mmol) v THF (35 ml) a získaný roztok byl míchán 30 min při -78°C , reakce byla ukončena nasyceným NH_4Cl (100 ml), potom byla směs extrahována ethylacetátem (3 x 150 ml). Spojené organické extrakty byly sušeny (MgSO_4), zfiltrvány a zakoncentrovány za získání žlutého oleje. Chromatografie na silikagelu (5% MeOH/ CH_2Cl_2) poskytla 1 - 6 jako žlutý olej.

R_f (silikagel, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) = 0,20.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,08 (d, J = 22,7 Hz), 2,7-2,5 (m, 6 H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (m, 4H).

5 Krok E: 1-(2-Methylpyrimidin-5-yl)-7-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-
-naftyridin-2-yl)-hept-1-en-3-on (1 - 7)

K roztoku 1 - 6 (5,5 g, 16,2 mmol), 5-formyl-2-methylpyrimidinu (1-6a, 1,8 g, 14,7 mmol; pro přípravu viz: J. Heterocyclic Chem., 28, 1281 (1991)) ve 40 ml DMF byl přidán K_2CO_3 (4,07 g, 32 mmol). Směs
 10 byla míchána při teplotě laboratoře 15 hod a zakoncentrována na pastu. Zbytek byl zředěn vodou, extrahován ethylacetátem a sušen nad síranem hořečnatým. Následovalo zakoncentrování, zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (70 chloroform/25 ethylacetát/5 methanol), za poskytnutí 1 - 7 jako bílé pevné látky.

15 R_f = 0,20 (silikagel, 70 chloroform/20 ethylacetát/10 methanol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (s, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 16 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,72 (br s, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 4H).

20

Krok F: Diethylester kyseliny 2-[1(S nebo R)-(2-methylpyrimidin-5-
-yl)-3-oxo-7-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-
-heptylmalonové (1 - 8a)

K roztoku 1 - 7 (1,0 g, 2,97 mmol) a diethylmalonátu (0,717 ml, 4,5 mmol) v ethanolu (20 ml) a THF (20 ml) byl přidán ethoxid sodný (0,1 ml 30% hmotn./hmotn. roztok v ethanolu). Po 4 hod byla směs (1 - 8) zakoncentrována a zbytek byl čištěn na koloně Chiralcel AD 5 x 50 cm (průtok = 80 ml/min, A : B = 30 : 70) (A = 0,1% diethyl—amin/hexan, B = 2-propanol). Produkt 1 - 8a se eluoval v čase 15 min;
 30 jeho enantiomer 1 - 8b v čase 26 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,28 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,07 (br s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,26 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 3 Hz).

Krok G: Ethylester kyseliny 3(S nebo R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanové (1 - 10a)

K roztoku 1 - 8a (0,530 g, 1,07 mmol) v ethanolu (5 ml) byl přidán NaOH (1,12 ml 1N roztoku ve vodě, 1,12 mmol). Po 30 min míchání při 40 °C byla směs smísena s HCl (1,12 ml 1N roztoku ve vodě, 1,12 mmol) a zakoncentrována. Zbytek byl suspendován v toluenu (20 ml) a vařen pod zpětným chladičem. Po 1 hod byla rozpouštědla odpařena za získání 1 - 10a jako žlutého oleje.

R_f = 0,32 (silikagel, 70 chloroform/20 ethylacetát/10 methanol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,86 (br s, 1H), 4,04 (q, 2H, J = 3 Hz), 3,63 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,94-2,48 (m, 9H), 2,37 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 3 Hz).

Krok H: Kyselina 3(S nebo R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (1 - 11a)

K roztoku 1 - 10a (0,15 g, 0,353 mmol) v ethanolu (1 ml) byl přidán NaOH (0,39 ml 1N roztoku ve vodě, 0,39 mmol). Po 30 min byla směs zakoncentrována a zbytek byl chromatografován na silikagelu (20 : 10 : 1 : 1 až 10 : 10 : 1 : 1 ethylacetát/ethanol/NH₄OH/voda) za poskytnutí 1 - 11a jako bílé pevné látky.

$R_f = 0,21$ (silikagel, 10 : 10 : 1 : 1 ethylacetát/ethanol/ NH_4OH /-voda).

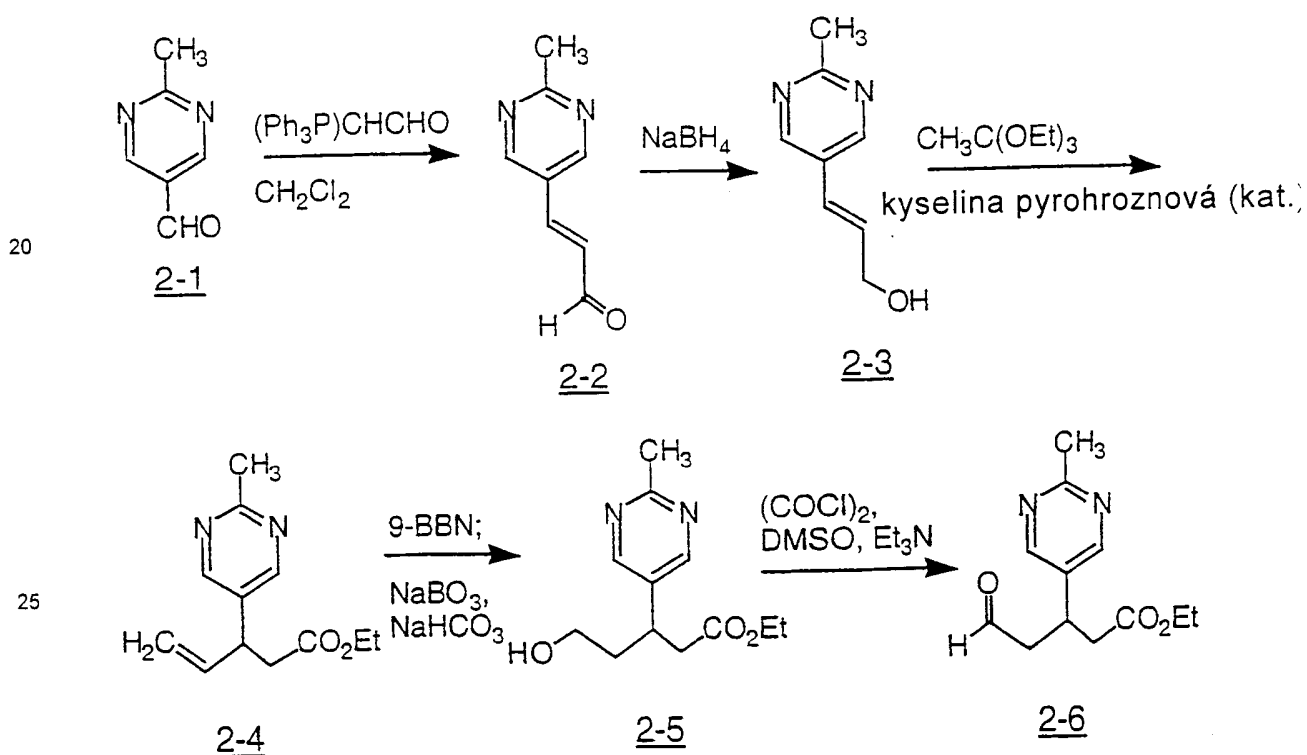
^1H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 8,62 (s, 2H), 7,43 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 3,68 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,59 (m, 10H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 3H).

Příklad 2

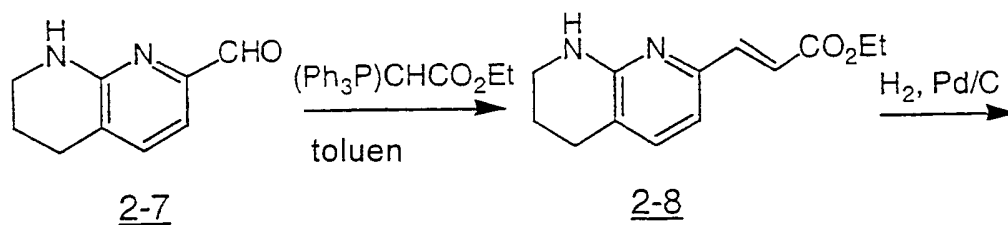
Kyselina 3(R nebo S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftiridin-2-yl)-nonanová (1 - 11b)

Enantiomer 1 - 11b byl získán z 1 - 8b s použitím stejných způsobů, jak bylo popsáno pro přípravu 1 - 11a výše. Jeho 400 MHz spektrum NMR v CD_3OD bylo identické se spektrem enantiomeru 1 - 11a. Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením: vypočteno: 397,2234; nalezeno: 397,2232.

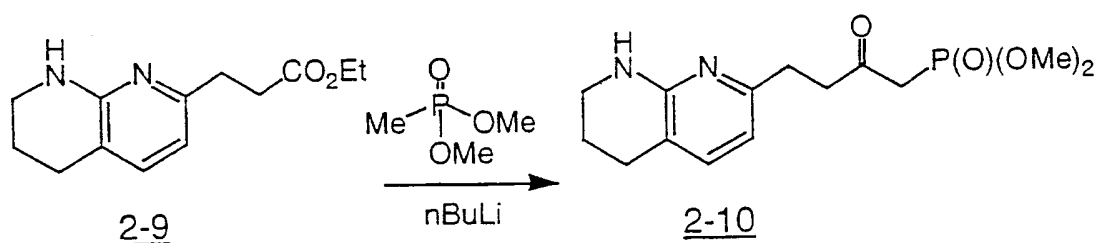
Schéma 2



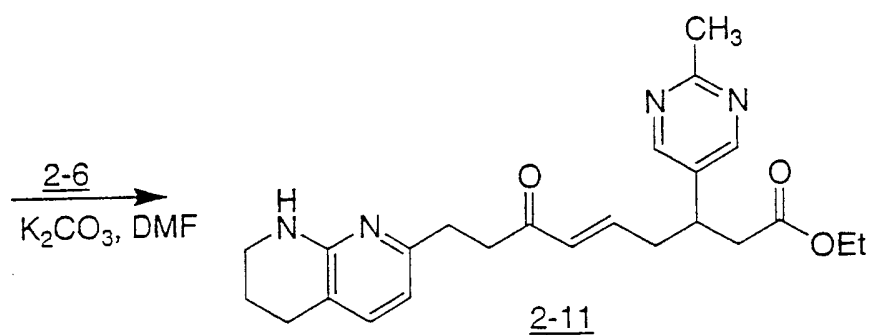
5



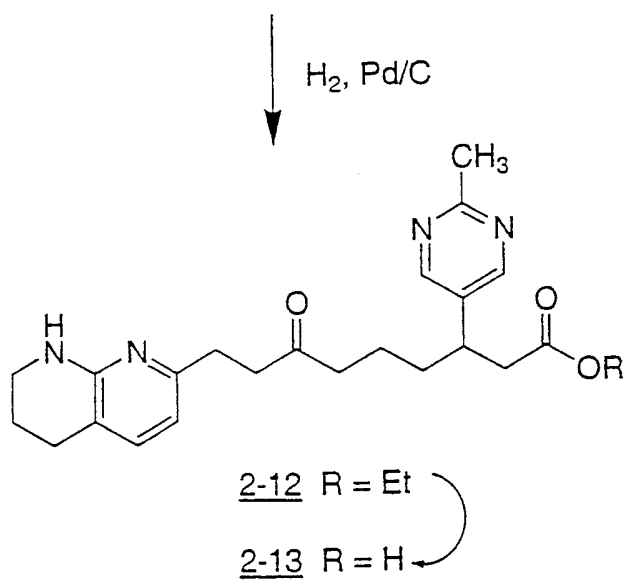
10



15



20



25

Příklad 3

Kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-
-naftyridin-2-yl)-nonanová (2 - 13)

Krok A: 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-propenal (2 - 2)

5 K roztoku 4-formyl-2-methylpyrimidinu [(2 - 1), 2 g, 16,4 mmol;
 pro přípravu viz: Smith, S. Q. a další, J. Heterocyclic Chem. 28: 1281
 (1991)] v methylenchloridu (15 ml) byl přidán (formylmetylen)-
 -trifenyfosforan (5,98g, 19,6 mmol). Roztok byl zahříván pod zpětným
 chladičem 4 hod, ochlazen na laboratorní teplotu a rozpouštědla byla
 10 odpařena. Zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (30%
 EtOAc/chloroform až 50 EtOAc/50 chloroform/5 methanol) za
 poskytnutí aldehydu 2 - 2 jako žluté pevné látky.

TLC R_f = 0,39 (70 chloroform/25 EtOAc/5 MeOH).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,74 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,83 (s, 2H),
 15 7,41 (d, 1H, J = 17 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 6 Hz, 15 Hz), 2,77 (s, 3H).

Krok B: 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-prop-2-en-1-ol (2 - 3)

K suspenzi 2 - 2 (0,5 g, 3,7 mmol) v MeOH (5 ml) a THF (15 ml)
 při -78 °C byl najednou přidán borohydrid sodný (0,042 g, 1,11 mmol).
 20 Po 5 min byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla ponechána ohřát
 a byla míchána 10 min. Po kapkách byla přidána koncentrovaná HCl
 (0,3 ml) a objem směsi byl odpařením snížen na 2 ml. Po přidání
 nasyceného NaHCO_3 (10 ml) byla směs extrahována chloroformem,
 organické podíly byly sušeny nad MgSO_4 , a rozpouštědla byla
 25 odpařena za poskytnutí alkoholu 2 - 3 jako bílé pevné látky.

TLC R_f = 0,16 (70 chloroform/25 EtOAc/5 MeOH).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 2H), 6,48 (m, 2H), 4,38 (d,
 2H, J = 4 Hz), 2,73 (s, 3H).

Krok C: Ethylester kyseliny 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-pent-4-
-enové (2 - 4)

Roztok 2 - 3 (0,49 g, 3,6 mmol), kyseliny propionové (10 μ l) a trimethylorthoformátu (5 ml) byl vařen pod zpětným chladičem 18 hod.
 5 Odstranění rozpouštědla odpařením a jedno odpaření z toluenu poskytlo 2 - 4 jako hnědý olej.

TLC R_f = 0,725 (silikagel, 70/25/5 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 2H), 5,98 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,86 (q, J = 7 Hz, 1H), 2,7 (m, 5H), 1,29 (m, 3H).

10

Krok D: Ethylester kyseliny 5-hydroxy-3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-
-pentanové (2 - 5)

K míchanému roztoku 2 - 4 (422 mg, 1,92 mmol) v THF bylo přidáno 5,75 ml 9-BBN (0,5 M/THF). Po 18 hod byla přidána kaše
 15 NaBO_3 (2,35 g) a NaHCO_3 (2,42 g) v H_2O (10 ml) a směs byla důkladně míchána 1 hod. Směs byla extrahována CHCl_3 , promyta roztokem soli a sušena nad MgSO_4 . Po odstranění rozpouštědla odpařením byl zbytek čištěn chromatografií (silikagel, 3% EtOH/EtOAc) za poskytnutí 2 - 5 jako čirého oleje.

20

TLC R_f = 0,42 (silikagel, 10% EtOH/EtOAc).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,65 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H).

25

Krok E: Ethylester kyseliny 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-
-pentanové (2 - 6)

K roztoku oxalylchloridu (73 μ l, 0,84 mmol) v CH_2Cl_2 při -78°C byl po kapkách přidán DMSO (80 μ l, 1,0 mmol). Po ukončení vývoje plynu byla přidána látka 2 - 5 (100 mg, 0,42 mmol) v CH_2Cl_2 . Po

30 min byla chladicí lázeň odstraněna a byl přidán NEt_3 (290 μl , 2,1 mmol). Po 20 min byla reakční směs zředěna CH_2Cl_2 a promyta nasyceným NaHCO_3 a roztokem soli, sušena (MgSO_4), a zakoncentrována za poskytnutí 2 - 6 jako žlutého oleje.

5 TLC R_f = 0,24 (silikagel, 70/20/10 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,71 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,88 až 2,50 (m, 5H), 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H).

10 Krok F: Ethylester kyseliny 3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-akrylové

Roztok naftyridin-2-karbaldehydu (2 - 7, 2 g, 12,34 mmol) a (karbethoxymethylen)trifenylfosforanu (4,3 g, 12,34 mmol) v toluenu (60 ml) byl vařen pod zpětným chladičem 4 hod a míchán při teplotě laboratoře 12 hod. Následovalo odpaření rozpouštědla a zbytek byl
15 čištěn chromatografií (silikagel, 50% $\text{EtOAc}/\text{hexany}$) za poskytnutí 2 - 8 jako žluté pevné látky.

TLC R_f = 0,75 (silikagel, 70% $\text{EtOAc}/\text{hexany}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, J = 15 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 15 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H),
20 4,24 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,74 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,30 (m, 3H).

25 Krok G: Ethylester kyseliny 3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-propionové (2 - 9)

Směs 2 - 8 (1,4 g, 6,03 mmol) a 10% $\text{Pd}/\text{uhlí}$ (1 g) v EtOH (30 ml) byla míchána pod balonem vodíku 18 hod. Filtrace a odpaření rozpouštědla poskytly 2 - 9 jako bílou pevnou látku.

TLC R_f = 0,39 (silikagel, 70% $\text{EtOAc}/\text{hexany}$)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,24 (m, 3H).

5 Krok H: Dimethylester kyseliny [2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-
-naftyridin-2-yl)-butyl]-fosfonové (2 - 10)

K míchanému roztoku dimethylmethylfosfonátu (1,9 ml, 17,08 mmol) v THF (20 ml) při -78 °C bylo přidáno nBuLi (10,94 ml, 17,5 mmol). Po 30 min byla přidána 2 - 9 (1 g, 4,27 mmol) v THF (5 ml). Po 1 hod byla reakce ukončena nasyceným NH₄Cl (10 ml) a zahřáta na teplotu laboratoře. Směs byla zředěna ethylacetátem, promyta nasyceným NaHCO₃, roztokem soli a sušena nad MgSO₄. Následovalo odpaření rozpouštědla a zbytek byl čištěn chromatografií (silikagel, 70/25/5 CHCl₃/EtOAc/MeOH) za poskytnutí 2 - 10 jako žlutého oleje.

TLC R_f = 0,33 (silikagel, 70/20/10 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,77 (d, J = 12,6 Hz), 3,38 (m, 2H), 3,15 (d, J = 23, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,88 (m, 2H).

Krok I: Ethylester kyseliny 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-
-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-non-5-enové
(2 - 11)

25 Ke směsi 2 - 10 (100 mg, 0,42 mmol) a 2 - 6 (160 mg, 0,54 mmol) v DMF (3ml) byl přidán K₂CO₃ (87 mg, 0,63 mmol) a následovalo zahřívání při 50 °C 18 hod. Po odstranění rozpouštědla odpařením byl zbytek čištěn chromatografií (silikagel, 70 : 25 : 5 CHCl₃/EtOAc/MeOH) za poskytnutí 2 - 11 jako čirého oleje.

TLC R_f = 0,38 (70 : 20 : 10 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,34 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 2,90 - 2,54 (m, 13H),
5 1,88 (m, 4H), 1,18 (m, 3H).

Krok J: Ethylester kyseliny 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-
-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanové (2 - 12)

Směs 2 - 11 (95 mg, 0,22 mmol) a 10% Pd/uhlí (50 mg) v EtOH
10 (3 ml) byla míchána pod balonem vodíku 2 hod. Následná filtrace a odpaření rozpouštědla poskytly 2 - 12 jako čirý olej.

TLC R_f = 0,40 (70 : 20 : 10 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 2H), 7,04 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,01
15 (m, 1H) 2,74 (m, 10H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H).

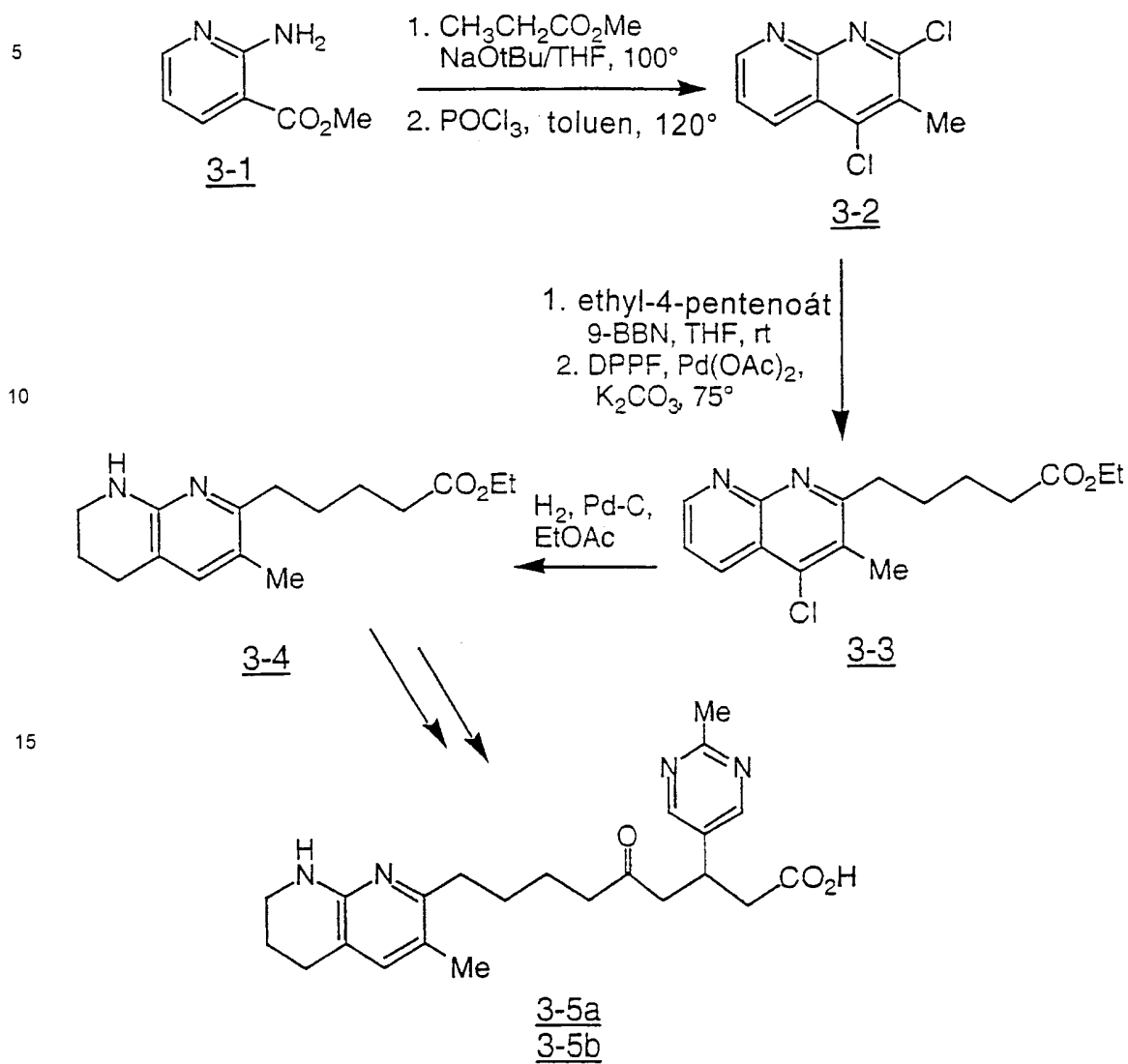
Krok K: Kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetra
-hydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (2 - 13)

20 K roztoku 2 - 12 (77 mg, 0,18 mmol) v EtOH (2 ml) byl přidán 1N NaOH (272 μl , 0,27 mmol). Po 2 hod míchání byla rozpouštědla odpařena a zbytek byl čištěn chromatografií (silikagel, 25 : 10 : 1 : 1 až 15 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH / $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$) za poskytnutí 2 - 13 jako bílé pevné látky.

25 TLC R_f = 0,29 (12 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 2 H) 7,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 1,83 (m, 2H) 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,46 (m, 2H).

Schéma 3



Příklady 4 a 5

Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (3 - 5a a 3 - 5b)

Krok A: 2,4-Dichlor-3-methylnaftyridin (3 - 2)

5 K roztoku methyl-2-aminonikotinátu 3 - 1 (13,0 g, 86 mmol) a methylpropionátu (200 ml) v 200 ml bezvodého THF byl přidán terc.-butoxid sodný (20,5 g, 214 mmol) postupně při teplotě laboratoře. Směs byla míchána při teplotě laboratoře 40 min a potom pod zpětným chladičem při 100 °C 4 hod. Reakční směs byla potom ochlazena a
10 zakoncentrována. Zbytek byl smísen s 200 ml H₂O a neutralizován na pH = 7 - 8 3N HCl. Získaná pevná látka byla oddělena filtrací a sušena ve vakuu. Potom byl přidán oxidochlorid fosforečný (60 ml), směs byla vařena pod zpětným chladičem při 120 °C 3 hod a zakoncentrována. Zbytek byl zředěn 200 ml směsí led-H₂O a smísen s Na₂CO₃ na pH
15 > 10. Po filtraci byl požadovaný produkt 3 - 2 oddělen jako žlutá pevná látka.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

20 Krok B: Ethyl-5-(4-chlor-3-methyl-[1,8]-naftyridin-2-yl)-pentanoát (3 - 3)

K roztoku ethyl-4-pentenoátu (2,5 g, 20 mmol) v 60 ml THF byl přidán 9-BBN (0,5M v THF, 47 ml, 23 mmol) postupně při teplotě laboratoře. Po 10 hod míchání byla směs smísena s Pd(OAc)₂ (0,4 g, 2,0 mmol), 1,1'-bis (difenylfosfino)-ferrocenem (DPPF) (1,1 g, 2,0 mmol), K₂CO₃ (prášek, 8,1 g, 58 mmol), 2,4-dichlor-3-methylnaftyridinem (3 - 2) (3,6 g, 20 mmol) a 50 ml DMF. Reakční směs byla probublávána argonem 5 min a potom vařena pod zpětným chladičem při 75 °C 24 hod. Směs byla ochlazena na teplotu
30 laboratoře a smísena s 10 ml ethanolaminu a míchána 30 min. Směs

byla zředěna 400 ml H₂O a extrahována EtOAc (3 x). Spojené organické vrstvy byly promyty roztokem soli a sušeny. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek čištěn chromatografií na silikagelu s použitím směsi EtOAc/hexany (1 : 1) za poskytnutí požadovaného produktu 3 - 3 jako kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,2, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,82 (m, 3H), 1,25 (t, J = 7,2, 3H).

Krok C: Ethyl-5-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)-pentanoát (3 - 4)

Roztok naftyridinu 3 - 3 (1,2 g) v EtOAc (100 ml) byl odplyněn argonem, potom bylo přidáno 10% Pd na uhlí (300 mg; za vlhka; 50 % vody) a směs byla umístěna do atmosféry vodíku použitím balonu. Po 16 hod byl do směsi přidán další katalyzátor (300 mg) a směs byla míchána dalších 6 hod. Směs byla zfiltrována přes celit a rozpouštědlo bylo odstraněno za získání gumy. Ta byla rozpuštěna v EtOAc, promyta nasyceným NaHCO₃, potom roztokem soli, sušena (MgSO₄) a odpařena za poskytnutí 3 - 4.

Hmotnostní spektrum s nízkým rozlišením [M+H], nalezeno 277,2.

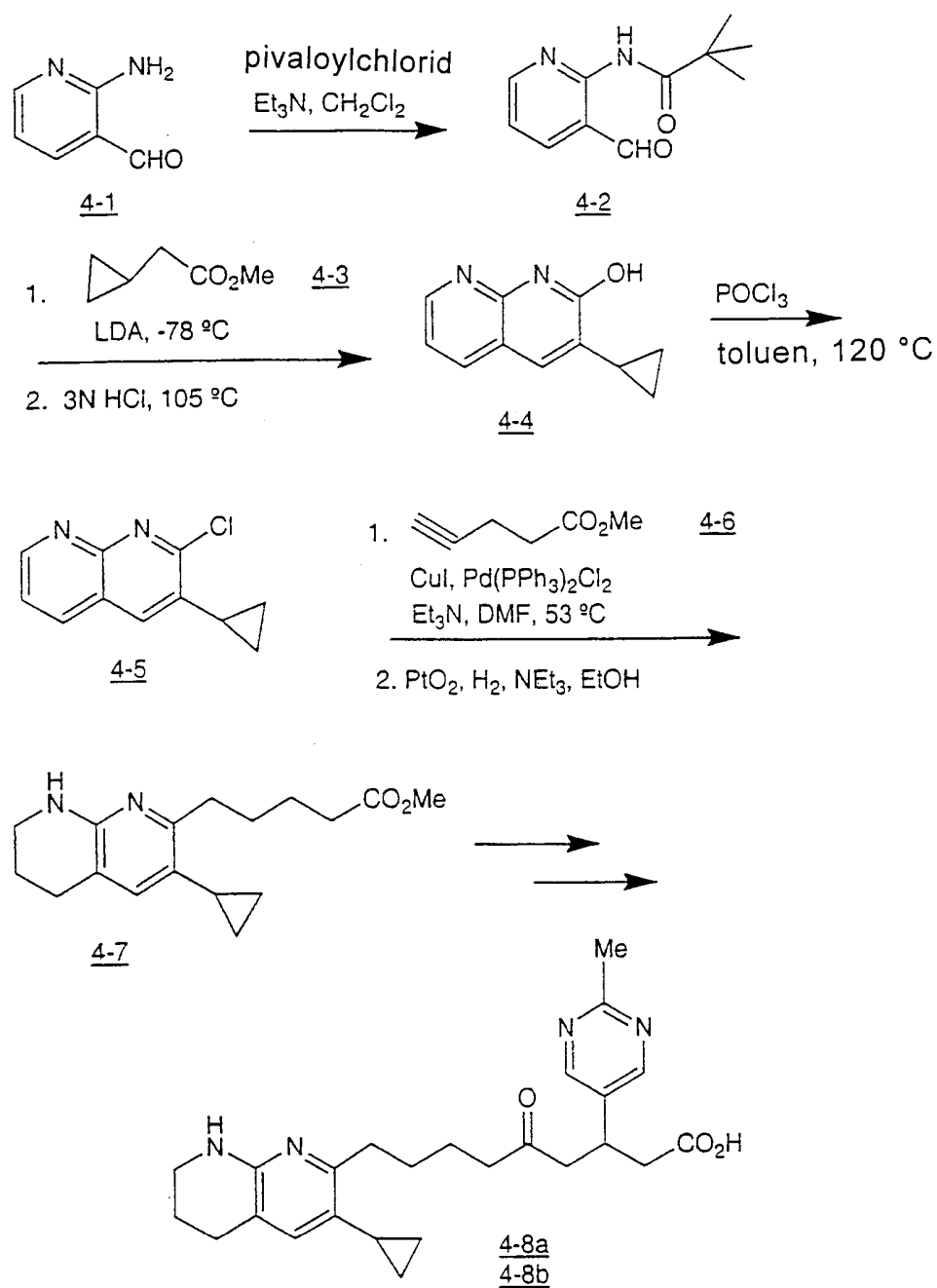
Krok D: Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (3 - 5a a 3-5b)

Podle postupů popsaných ve schématu 1 pro přeměnu 1 - 5 na 1 - 11a a 1 - 11b byly připraveny látky 3 - 5a a 3 - 5b z látky 3 - 4 ve formě rozdělených (R) a (S)-enantiomerů, vždy ve formě pevné látky.

Rozdělení enantiomerů bylo prováděno chirální chromatografií ketodiesterového produktu odpovídajícího látky 1-8.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,53 - 3,21 (m, 4H), 2,90 - 2,63 (m, 8H), 2,59 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,57 (m, 4H).

Schéma 4



Příklad 6

Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (4 - 8a a 4 - 8b)

Krok A: N-(3-Formylpyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropionamid (4 - 2)

5 K chladnému (0 °C) roztoku 2-amino-3-formylpyridinu 1 - 3 (příprava ukázána ve schématu 1, 1,50 g, 409 mmol) v 700 ml bezvodého CH₂Cl₂ byl přidán Et₃N (80 ml, 532 mmol) v jedné části a roztok trimethylacetyl(pivaloyl)chloridu (65 ml, 491 mmol) v 50 ml CH₂Cl₂ postupně v průběhu 40 min. Reakční směs byla míchána
10 30 min a zakoncentrována na sirup, potom bylo přidáno 200 ml vody. Směs byla extrahována ethylacetátem (3 x). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou, roztokem soli, a sušeny nad MgSO₄ a zakoncentrovány, za získání požadovaného produktu 4 - 2 jako pevné látky.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,20 (q, 1H), 1,30 (s, 9H).

Krok B: 3-Cyklopropyl-[1,8]-naftyridin-2-ol (4 - 4)

20 K ochlazenému roztoku (-78 °C) LDA (2,0 M, 251 mmol) v 600 ml THF byl přidán ester 4 - 3 (připravený z kyseliny cyklopropyloctové a methanolového roztoku HCl, 15 g, 131 mmol) postupně v průběhu 30 min. Reakční směs byla míchána 30 min při -78 °C. Byl přidán aldehyd 4 - 2 (22,5 g, 109 mmol) ve 40 ml THF. Reakční směs byla míchána při -78 °C 1 hod, potom byla ohřáta na
25 teplotu laboratoře v průběhu 1 hod a reakce byla ukončena 200 ml HCl (nasyceného). Směs byla extrahována ethylacetátem (3 x). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou, roztokem soli, sušeny nad MgSO₄ a zakoncentrovány za poskytnutí a viskózního zbytku, který byl následně rozpuštěn ve 200 ml 3N HCl. Směs byla vařena pod
30 zpětným chladičem při 105 °C 24 hod. Po zakoncentrování byl zbytek

vlit do 500 ml směsi led-voda a reakce byla postupně ukončena K_2CO_3 (pH = 9) za získání pevné látky 4 - 4 jako požadovaného produktu, který byl zfiltrován a sušen ve vakuu.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (q, 1H), 7,99 (q, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (q, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,78 (m, 2H).

Krok C: 2-Chlor-3-cyklopropyl-[1,8]-naftyridin (4 - 5)

Směs naftyridinu 4 - 4 (14 g, 77 mmol) a 100 ml $POCl_3$ a 0,1 ml DMF byla vařena pod zpětným chladičem při 120 °C 3 hod a zakoncentrována. Zbytek byl smísen se 300 ml směsi led-voda a pevným K_2CO_3 až do dosažení pH = 9. Směs byla extrahována ethylacetátem (3 x), promyta roztokem soli a sušena nad $MgSO_4$. Po odstranění rozpouštědla byla požadovaná sloučenina 4 - 5 získána jako žlutavá pevná látka.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,00 (q, 1H), 8,10 (q, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (q, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

Krok D: Methylester kyseliny 5-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-pentanové (4 - 7)

Směs naftyridinu 4 - 5 (15,8 g, 77,2 mmol), esteru 4 - 6 (připraveného z kyseliny 4-pentinové a methanolového roztoku HCl, 11,3 g, 100,4 mmol), CuI (0,7 g, 3,9 mmol), 100 ml Et_3N a 100 ml DMF byla opatrně odplyněna argonem během 10 min. Potom bylo přidáno $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ v jedné části. Reakční směs byla zahřívána na 53 °C 20 hod, ochlazená na teplotu laboratoře a reakce byla ukončena 500 ml vody a 100 ml $NaHCO_3$ (nasyceného). Vodná směs byla extrahována ethylacetátem (3 x). Spojená organická vrstva byla promyta roztokem soli a sušena nad $MgSO_4$. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (EtOAc/hexan = 1/4 až 100% EtOAc v průběhu 30 min), za získání

oleje, který byl následně rozpuštěn ve 150 ml THF a 50 ml EtOH. Byly
přidány Et₃N (15 ml, 104 mmol) a PtO₂ (0,7 g). Směs byla odplyněna
v mírném vakuu a hydrogenována pod balonem 6 hod. Směs byla
potom zfiltrována a zakoncentrována za poskytnutí požadovaného
5 produktu 4 - 7 jako oleje.

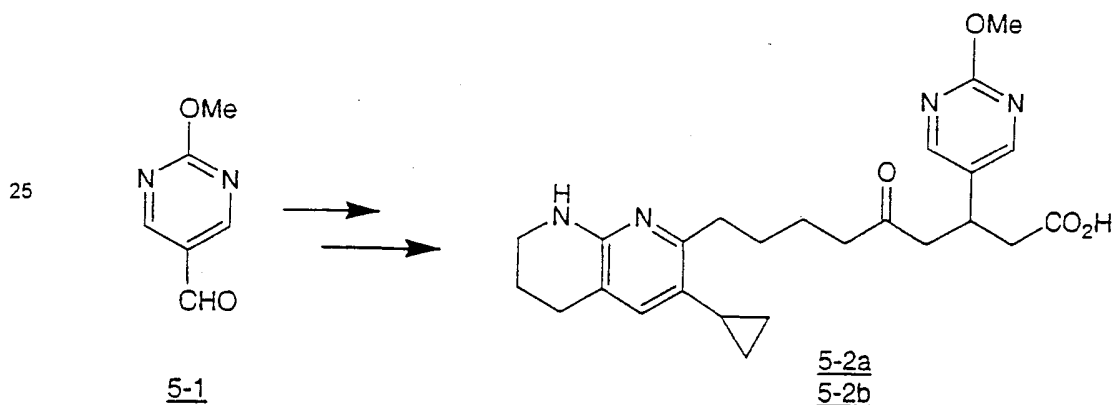
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,80 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,62 (s,
3H), 3,36 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 1,88 (m, 2H),
1,78 (m, 5H), 0,86 (m, 2H), 0,50 (m, 2H).

10 Krok E: Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-
-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftiridin-2-yl)-
-nonanová (4 - 8a a 4 - 8b)

Podle postupů popsanych ve schématu 1 pro přeměnu 1 - 5 na 1
- 11a a 1 - 11b byly připraveny látky 4 - 8a a 4 - 8b ze sloučeniny 4 -
15 7, vždy ve formě pevné látky. Dělení enantiomerů bylo prováděno
chirální chromatografií ketodiesterového meziproduktu odpovídajícího
sloučenině 1 - 8.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,65 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 3,74
(m, 1H), 3,40 (t, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,90 - 2,40 (m, 14H), 1,95 - 1,60
20 (m, 5H), 0,94 (m, 2H), 0,60 (m, 2 H).

Schéma 5



Příklad 7

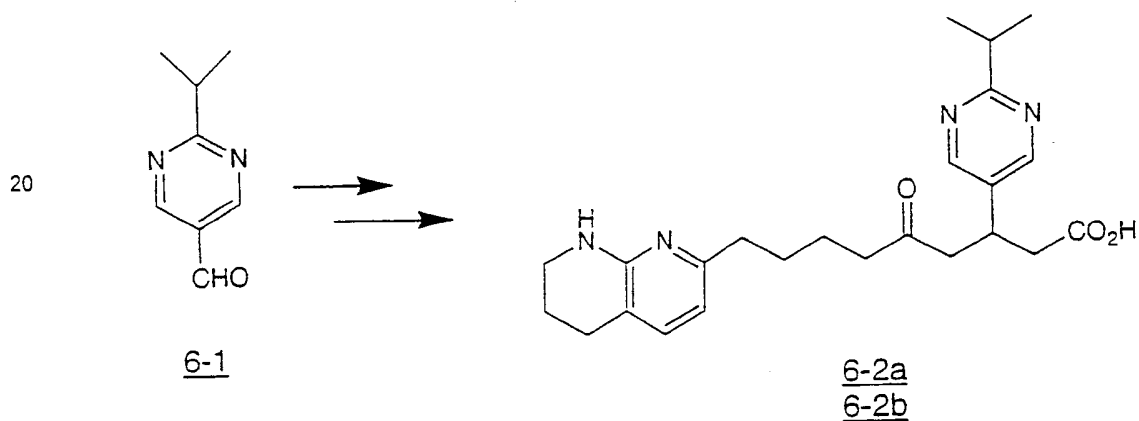
Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (5 - 2a a 5 - 2b)

5 Podle postupů popsaných ve schématech 1 a 4, ale s použitím 5-formyl-2-methoxypyrimidinu 5 - 1 (pro přípravu viz US patent No. 5,552,546 a J. Heterocyclic Chem., 28, 1281, 1991) jako výchozího materiálu, byly připraveny 5 - 2a a 5 - 2b, které byly získány jako pevné látky. Dělení enantiomerů bylo prováděno chirální chromatografií ketodiesterového meziproductu odpovídajícího
10 sloučenině 1 - 8.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,83 - 2,46 (m, 10 H), 1,95 - 1,60 (m, 6H), 0,94 (m, 2H), 0,60 (m, 2 H).

15

Schéma 6



Příklady 8 a 9

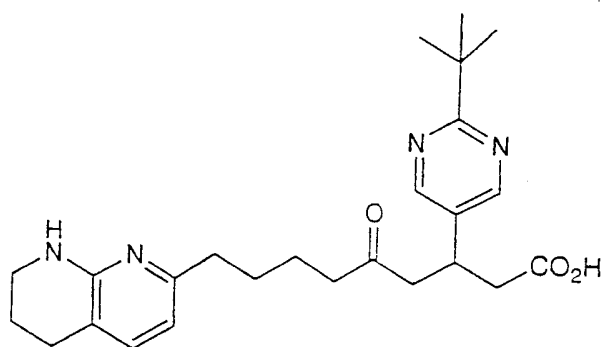
Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (6 - 2a a 6 - 2b)

Enantiomery 6 - 2a a 6 - 2b byly získány z 2-isopropyl-5-formylpyrimidinu (6 - 1) (pro přípravu viz J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 1281) použitím stejných způsobů, které byly popsány ve schématu 1 pro přípravu 1 - 11a a 1 - 11b. Dělení enantiomerů bylo prováděno chirální chromatografií ketodiesterového meziproduktu odpovídajícího sloučenině 1 - 8.

¹H NMR (400 MHz, CH₃OD): δ 8,65 (s, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,70 (m, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,59 (m, 8H), 1,91 (m, 2H), 1,59 (m, 3H), 1,30 (d, 6H).

Hmotnostní spektrum s nízkým rozlišením: vypočteno 424,6; nalezeno M + 1: 425,3.

Schéma 7



7-2a

7-2b

Příklady 10 a 11

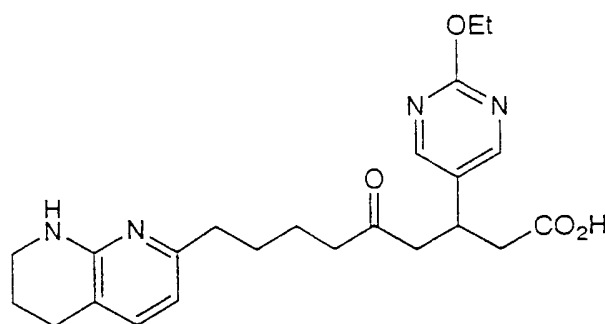
Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (7 - 2a a 7 - 2b)

Enantiomery 7 - 2a a 7 - 2b byly získány z 2-terc-butyl-5-
-formylpyrimidinu (pro přípravu viz *J. Heterocyclic Chem.*, 1991, 28,
1281) s použitím způsobů popsaných ve schématu 1 pro přípravu 1 -
11a a 1 - 11b. Dělení enantiomerů bylo prováděno chirální
chromatografií ketodiesterového meziproduktu odpovídajícího
sloučenině 1 - 8.

¹H NMR (400 MHz, CH₃OD) δ 8,63 (s, 2H), 7,40 (d, 1H, J =
7 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,70 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,14 (m, 1H),
2,76 (m, 2H), 2,59 (m, 8H), 1,91 (m, 2H), 1,59 (m, 3H), 1,36 (s, 9H).

Hmotnostní spektrum s nízkým rozlišením: vypočteno: 438,6;
nalezeno M+1: 439,3.

Schéma 8



8-2a
8-2b

Příklady 12 a 13

Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (8 - 2a a 8 - 2b)

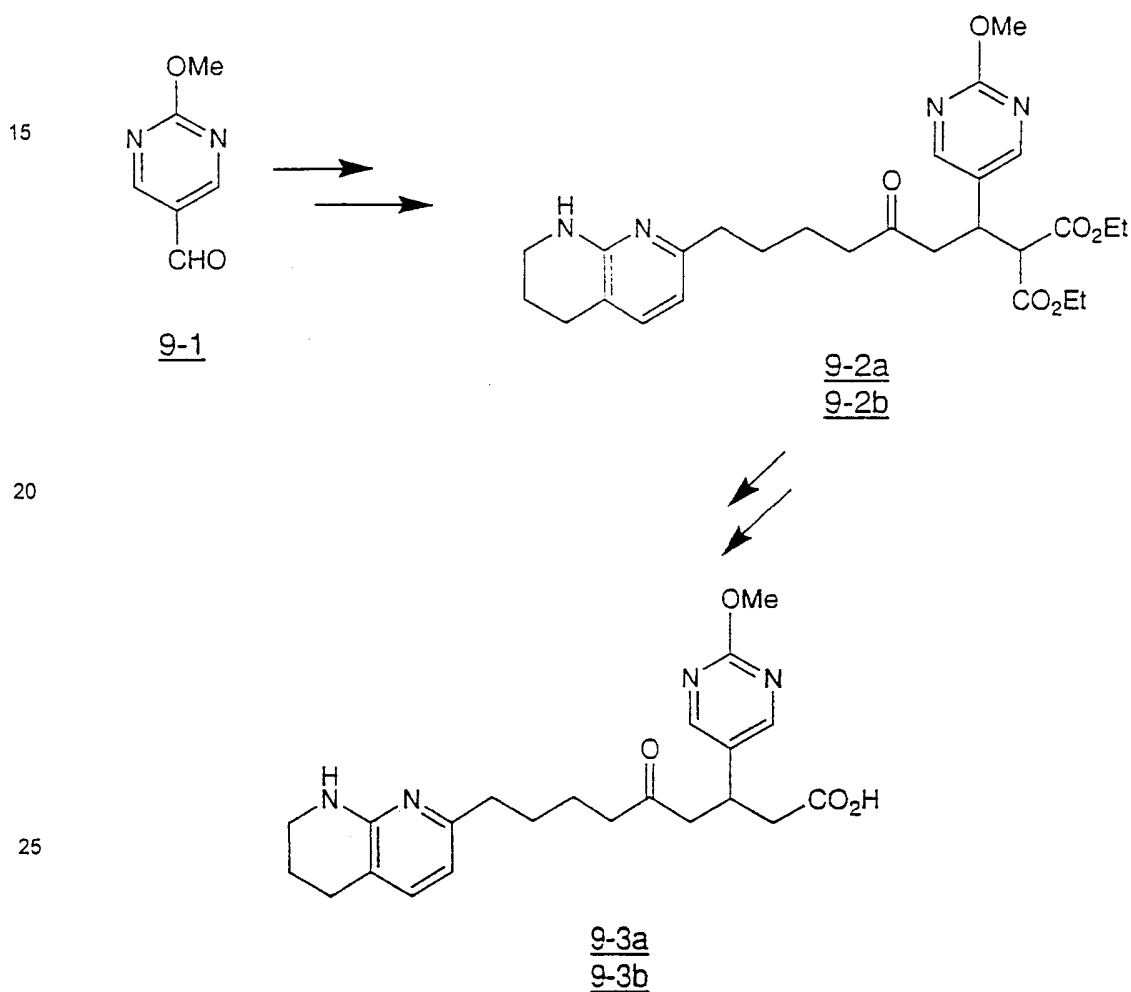
Enantiomery 8 - 2a a 8 - 2b byly získány z 5-formyl-2-ethoxy-
-pyrimidinu (pro přípravu viz US patent No. 5,552,546 a *J. Heterocyclic*

Chem., 1991, 28, 1281) s použitím stejných postupů jaké byly popsány ve schématu 1 pro přípravu 1 - 11a a 1 - 11b. Dělení enantiomerů bylo prováděno chirální chromatografií ketodiesterového meziprojektu odpovídajícího sloučenině 1 - 8.

¹H NMR (400 MHz, CH₃OD): δ 8,48 (s, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,37 (q, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,50 (m, 7H) 1,94 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,37 (t, 3H).

Hmotnostní spektrum s nízkým rozlišením: vypočteno: 426,5; nalezeno M+1: 427,0.

Schéma 9



Příklady 13 a 14

Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (9 - 3a a 9 - 3b)

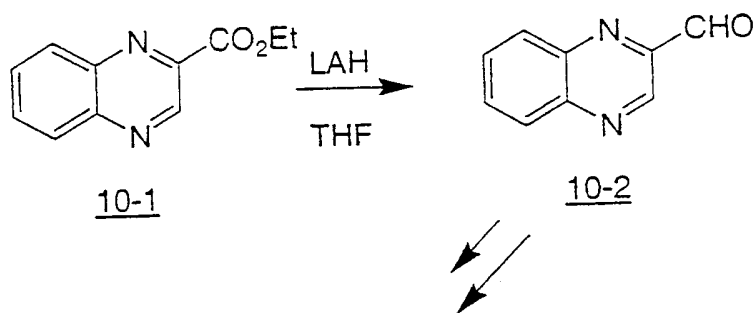
5 2-Methoxypyrimidin-5-karboxaldehyd (2 - 1) (Gupton, J. T., Gall, J. E., Riesinger, S. W., Smith, S. Q., Bevirt, K. M., Sikorski, J. A., Dahl, M. L., Arnold, Z., *J. Heterocyclic Chem.*, 1991, 28, 1281) byl převeden na ketodiester 9 - 2 jako ve schématu 1. Oddělení enantiomerů racemických ketodiesterů 9 - 2 bylo prováděno HPLC
10 (Chiralcel AD; kolona 50 x 500 mm; 70/20 isopropanol/hexany/0,1% diethylamin v průběhu 60 min při průtoku 80,0 ml/min), za poskytnutí dvou enantiomerů ($R_T = 20 - 29$ min a $32 - 40$ min). Monohydrolýza, dekarboxylace, a hydrolýza diesterů 9 - 2a a 9 - 2b stejně jako ve schématu 1 poskytly kyseliny 9 - 3a a 9 - 3b.

15 TLC $R_f = 0,1$ (15 : 15 : 0,5 EtOAc/EtOH/vod. NH_4OH).

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,50 (s, 2H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,50 (m, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,62 (m, 4H) ppm.

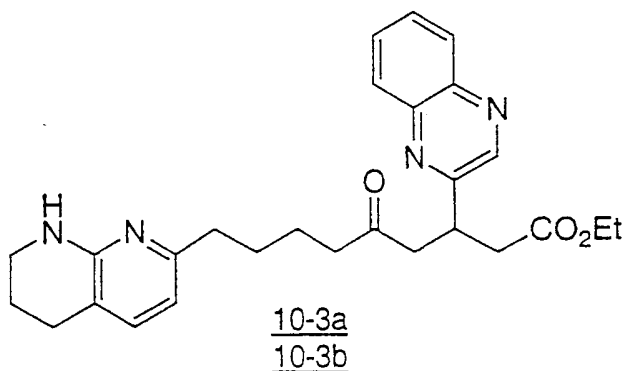
20

Schéma 10

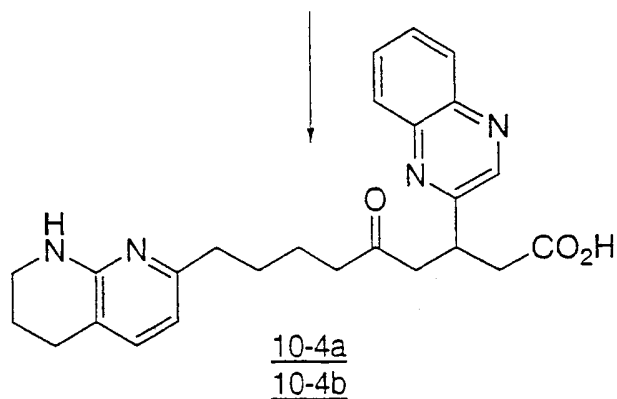


25

5



10



15

Příklad 15

20

Kyselina 3(R) a 3(S)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (10 - 3a a 10 - 3b)

Krok A: 2-Chinoxalinkarboxaldehyd (10 - 2)

Roztok ethyl 2-chinoxalinkarboxylátu (10 - 1) (2,34 g, 11,6 mmol) v tetrahydrofuranu (22 ml) byl ochlazen na -78 °C. Tento roztok byl smísen s 1,0 molárním THF roztokem lithialuminum-
25 -hydridu (5,80 ml, 5,80 mmol), přičemž přidávání se provádělo během 6 min. Po 30 min byla reakce ukončena ledovou kyselinou octovou

- (1,30 ml, 22,71 mmol). Reakční směs byla ohřáta na teplotu laboratoře a zředěna vodou (14 ml). Voda byla pětkrát extrahována ethylacetátem a spojené organické podíly byly promyty roztokem soli a sušeny (Na_2SO_4). Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu.
- 5 Preparativní centrifugační TLC (SiO_2 , 5 mm, CH_2Cl_2) poskytla pevnou látku 10 - 2 (874 mg).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,30 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 7,98 - 7,89 (m, 2H).

FABLRMS m/e 159 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_6 = 159$)

10

Krok B: Ethylestery kyseliny 3(R) a 3(S)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanové (10 - 3a a 10 - 3b)

- Sloučeniny 10 - 3a a 10 - 3b byly získány z 2-chinoxalin-
 15 -karboxaldehydu (10 - 2) použitím stejného postupu, jaký byl popsán ve schématu 1 pro přípravu 1 - 10a a 1 - 10b, s tím rozdílem, že dělení enantiomerů bylo prováděno v tomto stupni chirální chromatografií. Bylo použito kolony Chiralpak AS a elucí (hexany w/0,4% diethylamin/MeOH/EtOH 70 : 15 : 15) s průtokem 7,0 ml/min byly
 20 odděleny enantiomery 10 - 3a (isomer s rychlejší elucí) a 10 - 3b.

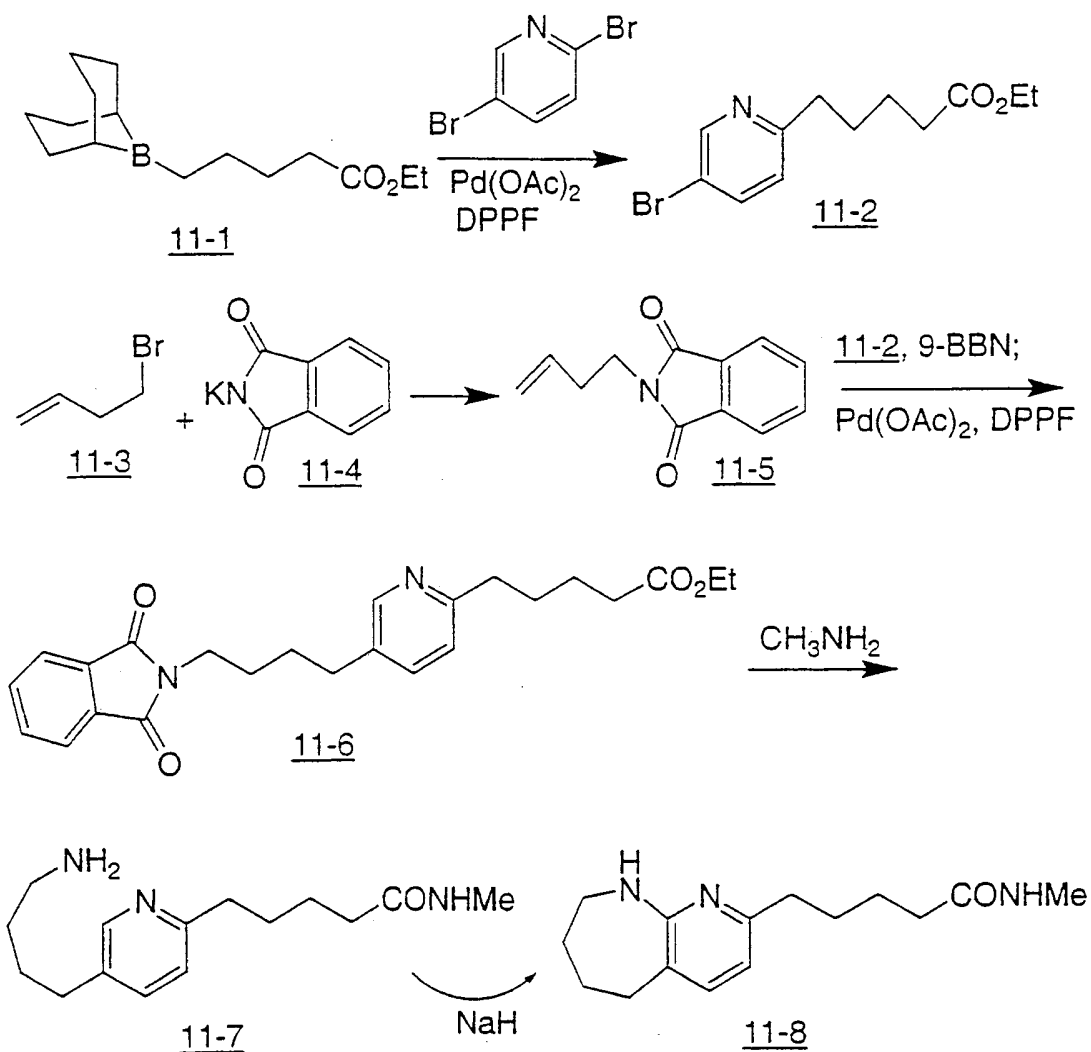
- ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,26 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 4,84 (s, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,24 (dd, 1H, $J = 17,8, 8,6$ Hz), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,74 (dd, 1H, $J = 16,2, 6,3$ Hz), 2,67 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 2,47 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,41 - 2,38 (m, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 4H), 1,14 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).
- 25

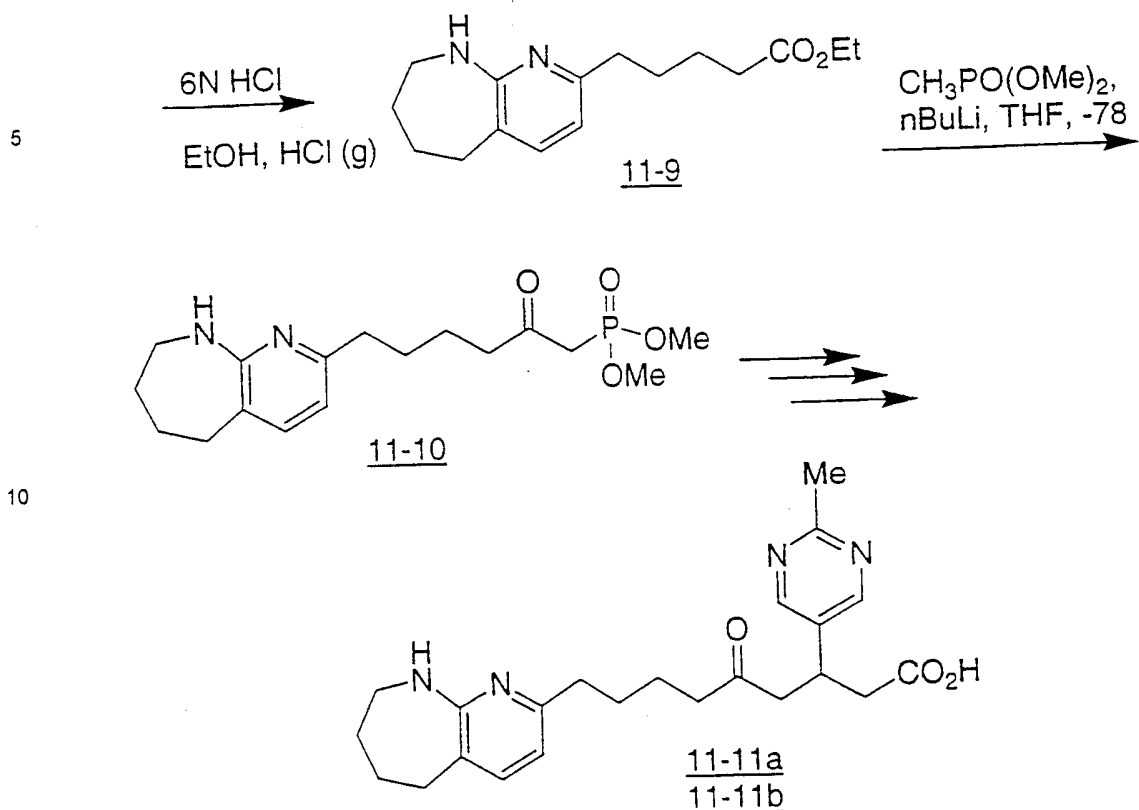
Krok C: Kyselina 3(R) a 3(S)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-
-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (10 - 4a a 10 -
4b)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,93 (br s, 1H), 8,08 - 8,02 (m,
5 2H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,24 (d, 1H, J = 7,2
Hz), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 3,44 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,31 (dd, 1H, J =
16,0 Hz, 8,2 Hz), 3,01 (dd, 1H, J = 16,1, 3,2 Hz), 2,92 - 2,84 (m, 2H),
2,76 - 2,65 (m, 5H), 1,95 - 1,70 (m, 4H), 1,61 - 1,52 (m, 1H), 1,25 (s,
1H).

10 FABLRMS m/e 433 (M⁺ + H, C₂₅H₂₈N₄O₃ = 433).

Schéma 11





Příklad 16

20 Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)-nonanová (11 - 11a a 11-11b)

Krok A: Ethylester kyseliny 5-(5-brompyridin-2-yl)-pentanové (11 - 2)

25 K míchanému roztoku kyseliny ethyl-1-pentenové (10 g, 78 mmol) v odplyněném THF (80 ml) byl při 0 °C přikapáván roztok 9-BBN (187 ml 0,5 M v THF, 94 mmol) a směs byla míchána 18 hod při

laboratorní teplotě, za získání 11 - 1. Byly přidány K_2CO_3 (18,4 g, 133 mmol) a 2,5-dibromopyridin (18,5 g, 78 mmol), a potom byla přidána předem smíchaná a odleželá (70 °C 30 min) suspenze $Pd(OAc)_2$ (2,0 g, 8,9 mmol) a DPPF (5,4 g, 9,8 mmol) v odplyněném
 5 DMF (80 ml). Získaná směs byla míchána 18 hod při 70 °C, ochlazená, zředěna ethylacetátem, promyta vodou a roztokem soli, sušena nad $MgSO_4$, a zakoncentrována. K míchanému zbytku rozpuštěnému v THF (400 ml) byla přidána voda (150 ml) a $NaHCO_3$ (33 g), a po 10 min $NaBO_3 \cdot H_2O$ (48 g). Po důkladném míchání 30 min byla směs
 10 zředěna ethylacetátem, promyta vodou a roztokem soli, sušena nad $MgSO_4$, a zakoncentrována na olej. Zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (10 - 20% EtOAc/hexan) za poskytnutí 11 - 2 jako bezbarvého oleje.

TLC R_f = 0,75 (silikagel, 40% EtOAc/hexan).

15 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,57 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,15 (q, 2H, J = 6 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,34 (t, 2H, J = 7Hz), 1,7 (m, 4H), 1,26 (t, 3H, J = 6 Hz).

Krok B: 2-But-3-enylisoindol-1,3-dion (11 - 5)

20 K míchanému roztoku 4-brom-1-butenu (11 - 3, 20 g, 148 mmol) v DMF (150 ml) byl přidán ftalimid draselný (11 - 4, 25 g, 133 mmol) a směs byla míchána 18 hod při 70 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla směs zředěna etherem, promyta vodou a roztokem soli, sušena nad $MgSO_4$, a zakoncentrována za poskytnutí 11 - 5 jako bílé
 25 pevné látky.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 3,77 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,44 (m, 2H).

Krok C: Ethylester kyseliny 5-{5-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-butyl]-pyridin-2-yl}-pentanové (11 - 6)

K míchanému roztoku 11 - 5 (4,23 g, 21 mmol) v odplyněném THF (20 ml) při 0 °C byl po kapkách přidán roztok 9-BBN (50,4 ml 0,5M v THF, 25,2 mmol) a směs byla míchána 18 hod při laboratorní teplotě. Byly přidány K₂CO₃ (5,0 g, 35,8 mmol) a 11 - 2 (5,0 g, 17,4 mmol), a potom byla přidána předem smíchaná a odleželá (70 °C 30 min) suspenze Pd(OAc)₂ (0,54 g, 2,4 mmol) a DPPF (1,45 g, 2,6 mmol) v odplyněném DMF (20 ml). Získaná směs byla míchána 18 hod při 70 °C, ochlazena, zředěna ethylacetátem, promyta vodou a roztokem soli, sušena nad MgSO₄, a zakoncentrována. K míchanému zbytku rozpuštěnému v THF (200 ml) byla přidána voda (75 ml) a NaHCO₃ (16,5 g), a po 10 min NaBO₃·H₂O (24 g). Po důkladném 30 min míchání byla směs zředěna ethylacetátem, promyta vodou a roztokem soli, sušena nad MgSO₄, a zakoncentrována na olej. Zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (20 - 40% EtOAc/hexan) za poskytnutí 11 - 6 jako žluté pevné látky.

TLC R_f = 0,31 (silikagel, 50% EtOAc/hexan).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,12 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,71 (m, 2H), 2,78 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,33 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,64 (m, 8H), 1,23 (t, 3H, J = 6 Hz).

Krok D: Methylamid kyseliny 5-[5-(4-aminobutyl)-pyridin-2-yl]-pentanové (11 - 7)

Směs 11 - 6 (45 g, 110 mmol) a nasyceného roztoku methylaminu v methanolu (300 ml) v uzavřené trubici byla zahřívána při 70 °C 12 hod. Směs byla ochlazena a zakoncentrována na olej. Zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (10 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/H₂O) za poskytnutí 11 - 7 jako žlutého oleje.

TLC R_f = 0,16 (silikagel, 10 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/-H₂O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 2,74 (m, 7H), 2,59 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,21 (t, 2H, J = 6 Hz),
5 1,69 (m, 6H), 1,48 (m, 2H).

Krok E: Methylamid kyseliny 5-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]-azepin-2-yl)-pentanové (11 - 8)

Směs 11 - 7 (24 g, 91,2 mmol) a NaH (10,9 g 60 %
10 hmotnostních disperze v minerálním oleji, 273 mmol) v xylenech (500 ml) byla probublávána argonem 30 min, a potom vařena pod zpětným chladičem 72 hod. Reakční směs byla ochlazena, reakce byla ukončena ethanolem, směs zředěna 10% vodným uhličitánem draselným, a extrahována ethylacetátem. Organické vrstvy byly sušeny
15 nad MgSO₄ a zakoncentrovány na olej. Zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (70 : 25 : 5 CHCl₃/EtOAc/MeOH/H₂O) za poskytnutí 11 - 8 jako bílé pevné látky.

TLC R_f = 0,15 (silikagel, 70 : 25 : 5 CHCl₃/EtOAc/MeOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,53 (d, 1H,
20 J = 7 Hz), 5,43 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,79 (d, 3H, J = 5 Hz), 2,63 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,68 (m, 6 Hz).

Krok F: Ethylester kyseliny 5-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]-azepin-2-yl)-pentanové (11 - 9)

Směs 11 - 8 (3 g, 11,5 mmol) a 6M HCl (100 ml) v uzavřené
25 trubici byla zahřívána na 70 °C 12 hod. Směs byla ochlazena a zakoncentrována na olej. Zbytek byl azeotropně destilován z ethanolu (50 ml) dvakrát, potom rozpuštěn v 4M HCl v ethanolu (100 ml) a zahříván na 70 °C 1 hod. Směs byla ochlazena a zakoncentrována na

olej. Zbytek byl zředěn ethylacetátem, promyt 10% vodným uhličitanem draselným a roztokem soli, sušen nad MgSO_4 , a zakoncentrován, za poskytnutí 11 - 9 jako hnědého oleje.

TLC R_f = 0,44 (silikagel, 70 : 25 : 5 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$).

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,63 (br s, 1H), 4,11 (q, 2H, J = 7Hz), 3,12 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,33 (t, 2H, J = 6 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,63 (m, 6H), 1,27 (t, 3H, J = 7 Hz).

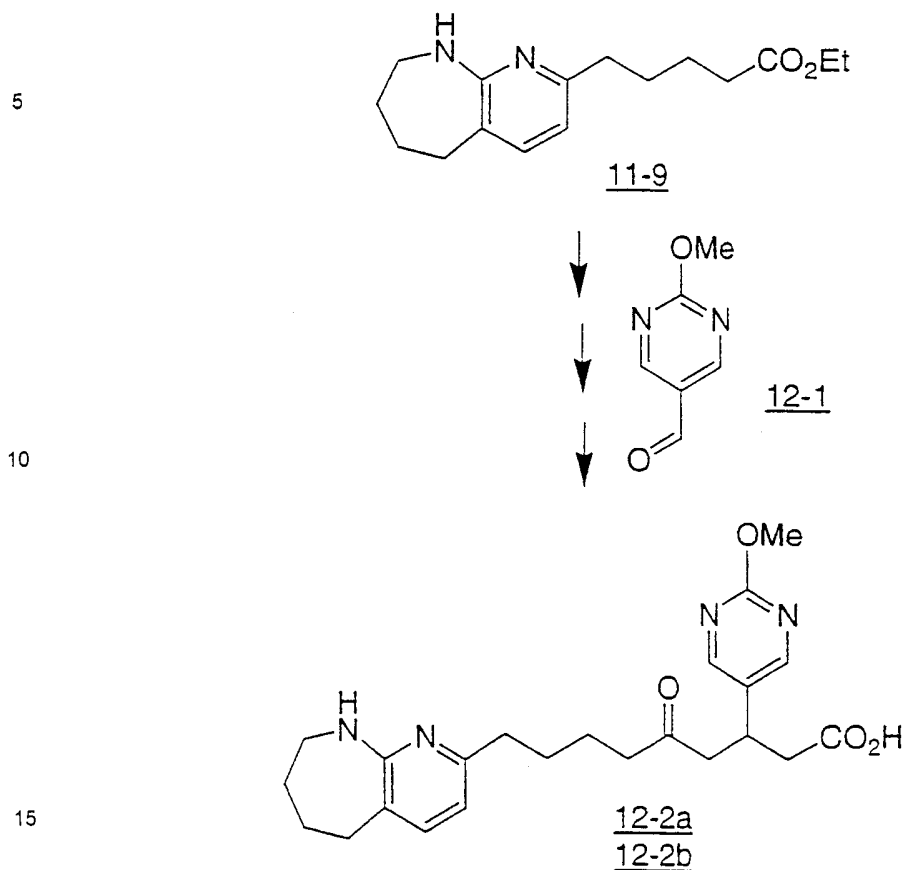
10 Krok G: Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-
-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)-
nonanová (11 - 11a a 11-11b)

15 S použitím postupu pro přeměnu 1 - 5 na 1 - 11a a 1 - 11b, byla převedena 11 - 9 na 11 - 11a a 11 - 1b způsobem přes 11 - 10. Dělení enantiomerů bylo prováděno chirální chromatografií ketodiesterového meziproduktu odpovídajícího sloučenině 1 - 8 na koloně Chiralcel AD (10 cm x 50 cm) s použitím 70% A/30% B (A = 2-propanol; B = 0,1% diethylamin v hexanech) při průtoku 250 ml/min.

20 TLC R_f = 0,21 (silikagel, 10 : 10 : 1 : 1 $\text{EtOAc}/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}/$ - H_2O).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (s, 2H), 7,42 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,64 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,58 (m, 9H), 1,84 (m, 4H), 1,57 (m, 4H).

Schéma 12



20

Příklad 17

Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)-nonanová (12 - 2a a 12 - 2b)

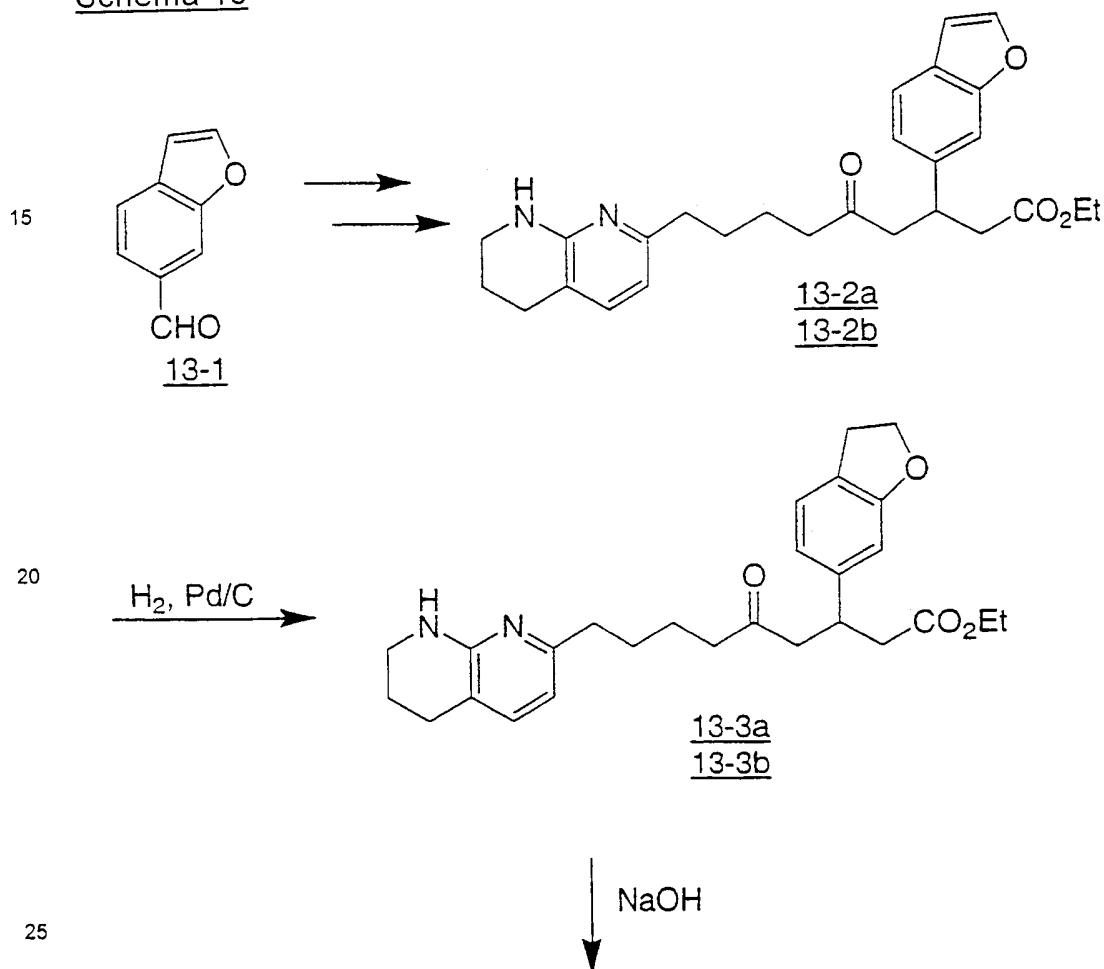
S použitím postupů pro přeměnu 1 - 5 na 1 - 11a a 1 - 11b, byla
 25 převedena 11 - 9 a 2-methoxypyrimidin-5-karbaldehyd (12 - 1, pro
 přípravu viz *J. Heterocycl. Chem.* (1991), 28, 1281) na 12 - 2a a 12 -

2b. Dělení enantiomerů bylo prováděno chirální chromatografií ketodiesterového meziproduktu odpovídajícího sloučenině 1 - 8 na koloně Chiralcel AD (10 cm x 50 cm) s použitím 70% A/30% B (A = 2-propanol; B = 0,1% diethylamin v hexanech) při průtoku 250 ml/min.

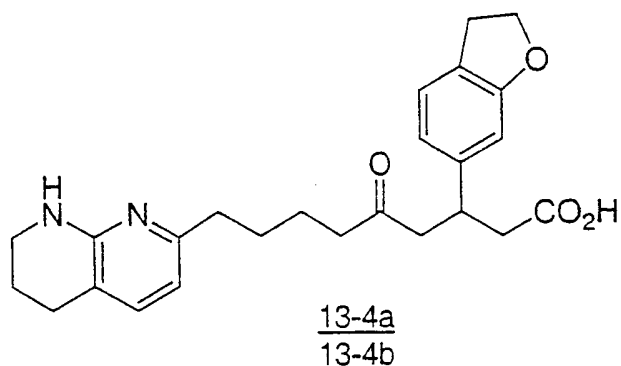
5 TLC $R_f = 0,21$ (silikagel, 10 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/-H₂O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (s, 2H), 7,42 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,84 (m, 4H),
10 1,57 (m, 4H).

Schéma 13



5



10

Příklad 18

Kyselina 3(R) a 3(S)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (13 - 4a a 13 - 4b)

15

Krok A: Ethylester kyseliny 3(R) a 3(S)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanové (13 - 2a a 13 - 2b)

20

Použitím postupů pro přeměnu 1 - 5 na 1 - 10a a 1 - 10b, byl převeden benzofuran-6-karbaldehyd (13 - 1, připravený jak je popsáno v Askew, B., a další, PCT mezinárodní přihláška (1999) WO 99/31061) na 13 - 2a a 13 - 2b. Dělení enantiomerů bylo prováděno chirální chromatografií ketodiesterového meziproduktu odpovídajícího sloučenině 1 - 8 na koloně Chiralcel OD.

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,36 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,70 (s, 1H), 6,26 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 4,77 (br s, 1H), 4,02 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 3,79 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,82 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 2,68 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,13 (t, 2H, $J = 6$ Hz).

Krok B: Ethylester kyseliny 3(R) a 3(S)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanové (13 - 3a a 13 - 3b)

5 Směs 13 - 2a nebo 13 - 2b (0,4 g, 0,89 mmol) a 20% Pd(OH)₂ na uhlí (200 mg) v ethanolu (20 ml) byla míchána pod balonem vodíku 18 hod, potom byla zfiltrována a zakoncentrována za poskytnutí 13 - 3a nebo 13 - 3b jako žlutého oleje.

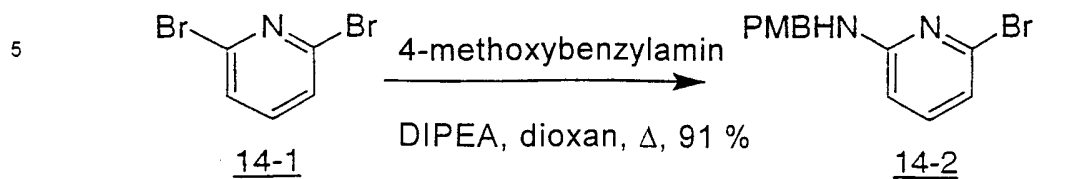
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,08 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,29 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 9 Hz), 4,03 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,13 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,66 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,33 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7 Hz).

15 Krok C: Kyselina 3(R) a 3(S)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová (13 - 4a a 13 - 4b)

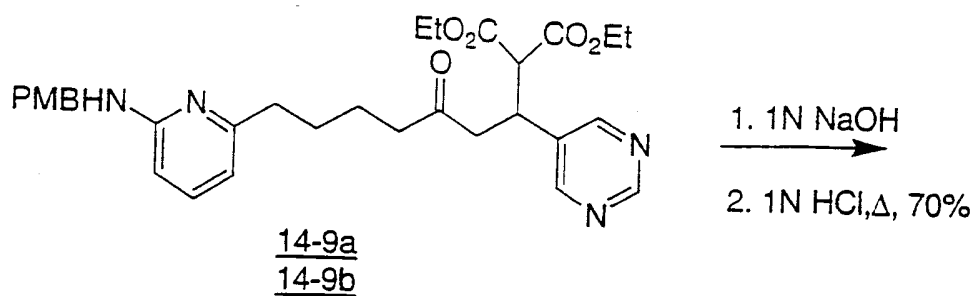
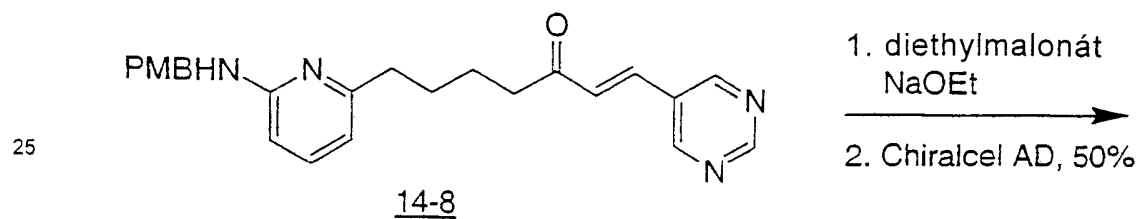
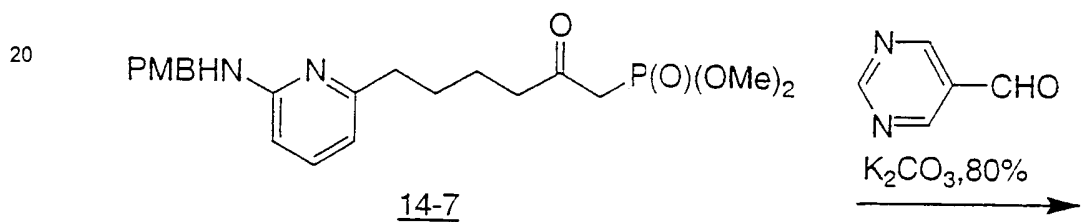
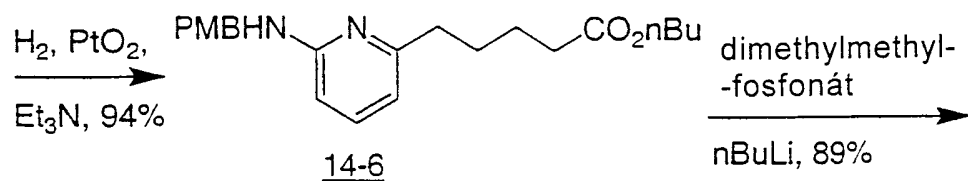
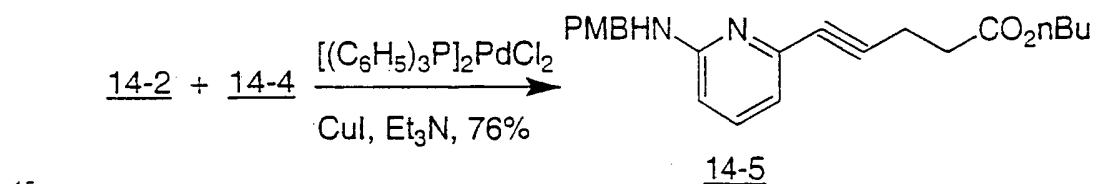
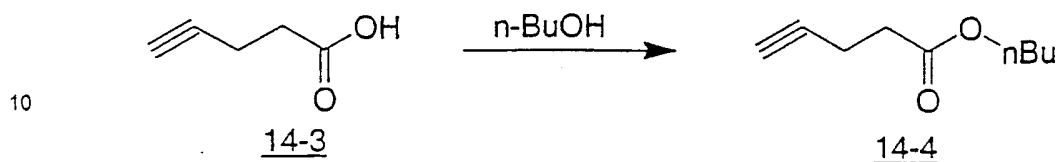
Použitím postupů pro přeměnu 1 - 10a na 1 - 11a, byly převedeny 13 - 3a a 13 - 3b na 13 - 4a a 13 - 4b.

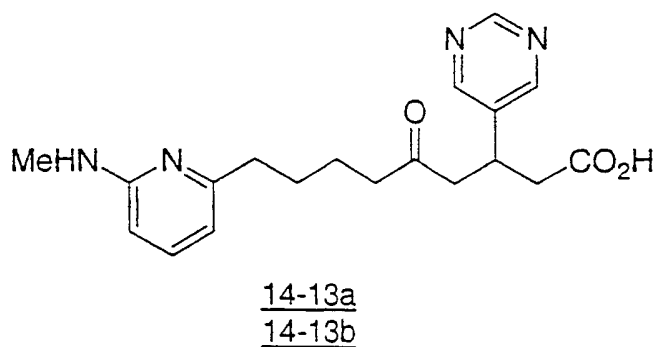
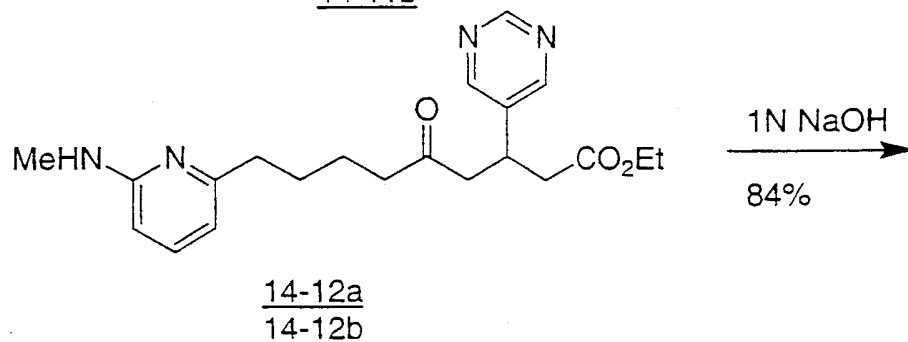
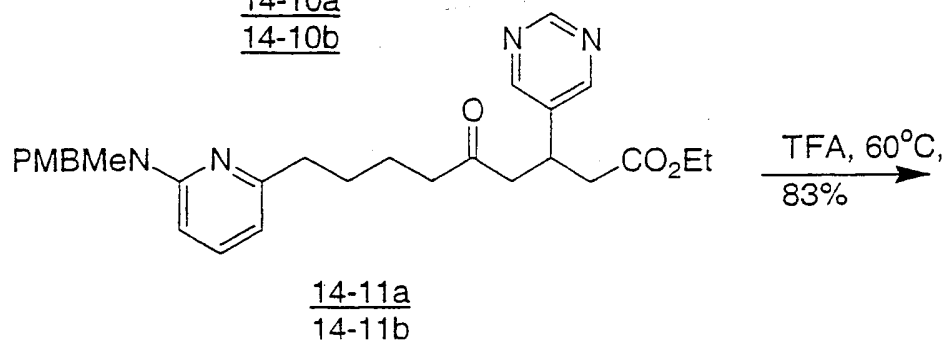
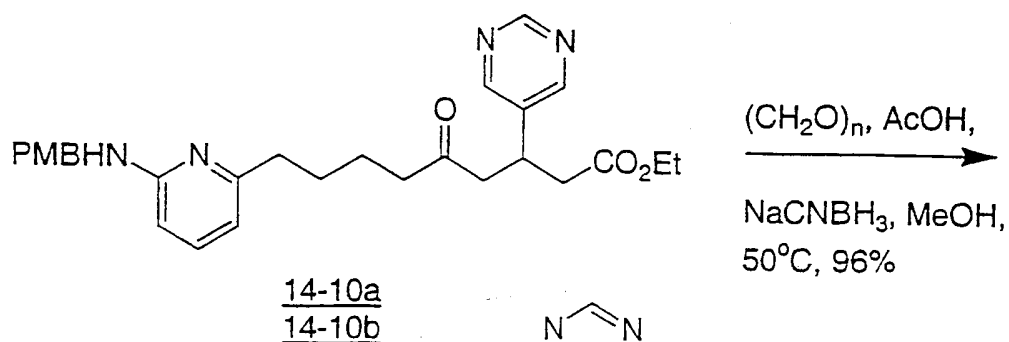
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,48 (t, 2H, J = 9 Hz), 3,62 (m, 1H), 3,41 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,91 (m, 1H), 2,75 (t, 2H, J = 5 Hz), 2,62 (m, 5H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,51 (m, 1H).

Schéma 14



PMB = 4-methoxybenzyl





20 Příklady 19 a 20

Kyselina 3(R) a 3(S)-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-nonanová (14 - 13a a 14 - 13b)

Krok A: (6-Brompyridin-2-yl)-(4-methoxybenzyl)-amin (14 - 2)

25 Roztok 2,6-dibrompyridinu (14 - 1) (37,3 g, 157 mmol), 4-methoxybenzylaminu (21,6 g, 157 mmol) a diisopropylethylaminu (22,4 g, 173 mmol) v 1,4-dioxanu (150 ml) byl vařen pod zpětným

chladičem 24 hod. Reakční směs byla ochlazena, zakoncentrována ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi EtOAc (100 ml) a nasycený vodný NaHCO₃ (125 ml). Organická vrstva byla promyta vodou (100 ml), potom roztokem soli (100 ml) a sušena (Na₂SO₄). Organická vrstva
5 byla zfiltrována, zakoncentrována ve vakuu, a čištěna bleskovou chromatografií (silikagel, 10% až 40% EtOAc/hexany) za poskytnutí 42 g aminu 14 - 2 jako bílé pevné látky v 91% výtěžku.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,26 - 7,22 (m, 3H), 6,88 - 6,86 (m, 2H), 6,75 - 6,73 (d, 1H), 6,27 - 6,25 (d, 1H), 4,98 - 4,96 (br s, 1H),
10 4,39 - 4,37 (d, 2H), 3,80 (s, 3H).

Krok B: Butylester kyseliny pent-4-inové (14 - 4)

HCl byl probubláván n-butanolovým roztokem (200 ml) kyseliny pent-4-inové 14 - 3 (10 g, 102 mmol) 10 minut. Roztok byl míchán přes
15 noc při teplotě laboratoře. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za získání surového esteru 14 - 4 jako žluté kapaliny, v kvantitativním výtěžku.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,12 - 4,09 (t, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 4H), 1,98 - 1,96 (t, 1H), 1,63 - 1,60 (m, 2H), 1,41 - 1,35 (m, 2H), 0,95 -
20 0,91 (t, 3H).

Krok C: Butylester kyseliny 5-[6-(4-methoxybenzylamino)-pyridin-2-yl]-pent-4-inové (14 - 5)

Ke směsi 14 - 2 (8,64 g, 29,48 mmol) a 14 - 4 (5,0 g, 32,4 mmol)
25 v Et₃N (50 ml) při 0 °C bylo přidáno CuI (0,14 g, 0,74). Roztok byl probubláván argonem a bylo přidáno [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂ (0,52 g, 0,74 mmol)]. Po 1 hod byla odstraněna chladicí lázeň a roztok byl míchán dalších 12 hod. Roztok byl zředěn diethyletherem (250 ml) a promyt vodou (4 x 100 ml), potom roztokem soli (100 ml). Etherová
30 vrstva byla sušena (Na₂SO₄), zakoncentrována a čištěna

chromatografií (silikagel, 30% ethylacetát/hexany) za poskytnutí 8,6 g 14 - 5.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 - 7,30 (t, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 2H), 6,87 - 6,85 (m, 2H), 6,72 - 6,70 (d, 1H), 6,29 - 6,27 (d, 1H), 4,91 - 4,88 (t, 1H), 4,40 - 4,38 (d, 2H), 4,13 - 4,11 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,74 - 2,72 (m, 2H), 2,66 - 2,64 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 0,94 - 0,90 (t, 3H).

Krok D: Butylester kyseliny 5-[6-(4-methoxybenzylamino)-pyridin-2-yl]-pentanové 14 - 6

Směs 14 - 5 (6,54 g, 17,8 mmol), Et₃N (1,85 ml, 13,3 mmol) a PtO₂ (0,405 g, 1,78) v EtOH (150 ml) byla míchána pod balonem vodíku 6 hod. Zfiltrování přes celit a odpaření rozpouštědla poskytlo 6,23 g 14 - 6 jako bezbarvého oleje. Surový produkt byl použit bez čištění v dalším kroku.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 - 7,27 (m, 3H), 6,87 - 6,85 (m, 2H), 6,45 - 6,43 (d, 1H), 6,19 - 6,17 (d, 1H), 4,79 - 4,76 (t, 1H), 4,38 - 4,37 (d, 2H), 4,07 - 4,05 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,64 - 2,59 (m, 2H), 2,35 - 2,31 (m, 2H), 1,76 - 1,68 (m, 4H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 0,94 - 0,92 (t, 3H).

Krok E: Dimethylester kyseliny {6-[6-(4-methoxybenzylamino)-pyridin-2-yl]-2-oxohexyl}-fosfonové (14 - 7)

Roztok dimethylmethylfosfonátu (2,48 g, 20 mmol) v bezvodém THF (30 ml) byl ochlazen na -78 °C a po kapkách smísen s 2,5M n-BuLi (8,0 ml). Po míchání při -78 °C 45 min byl po kapkách přidán ester 14 - 6 (1,85 g, 5,0 mmol) v THF (10 ml), a získaný roztok byl míchán 30 min při -78 °C, reakce byla zastavena NH₄Cl (25 ml), potom byla směs extrahována ethylacetátem (3 x 75 ml). Spojené organické extrakty byly sušeny (Na₂SO₄), zfiltrovány a zakoncentrovány, za

poskytnutí žlutého oleje. Chromatografie na silikagelu (5% MeOH/CH₂Cl₂) poskytla 14 - 7 jako žlutý olej v 89% výtěžku.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 - 7,26 (m, 3H), 6,87 - 6,85 (m, 2H), 6,44 - 6,43 (d, 1H), 6,19 - 6,17 (d, 1H), 4,83 - 4,79 (t, 1H), 4,38 - 4,37 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 4H), 1,70 - 1,64 (m, 4H).

Krok F: 7-[6-(4-Methoxybenzylamino)-pyridin-2-yl]-1-pyrimidin-4-yl-hept-1-en-3-on (14 - 8)

K roztoku 14 - 7 (1,87 g, 4,44 mmol), pyrimidin-5-karbaldehydu (0,480 g, 4,44 mmol) v 15 ml DMF byl přidán K₂CO₃ (0,922 g, 6,67 mmol). Směs byla míchána při laboratorní teplotě 15 hod a zakoncentrována na pastu. Zbytek byl zředěn vodou, extrahován ethylacetátem a sušen nad síranem sodným. Následovalo zakoncentrování, a zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (5% MeOH/CH₂Cl₂) za poskytnutí 1,44 g 14 - 8 jako bílé pevné látky.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,19 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,47 - 7,29 (m, 4H), 6,87 - 6,82 (m, 3H), 6,47 - 6,45 (d, 1H), 6,21 - 6,18 (d, 1H), 4,82 - 4,78 (t, 1H), 4,39 - 4,37 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 4H), 1,77 - 1,74 (m, 4H).

Krok G: Diethylester kyseliny 3(S nebo R)-2-{7-[6-(4-methoxybenzylamino)-pyridin-2-yl]-3-oxo-1-pyrimidin-4-yl-heptyl}-malonové (14 - 9a a 14 - 9b)

K roztoku 14 - 8 (0,719 g, 1,78 mmol) a diethylmalonátu (0,326 ml, 2,14 mmol) v ethanolu (10 ml) a THF (10 ml) byl přidán ethoxid sodný (0,01 ml 30% hmotn./hmotn. roztok v ethanolu). Po 1 hod byla směs zředěna EtOAc (75 ml) a promyta nasyceným NaHCO₃ (75 ml), potom roztokem soli (75 ml). Organická vrstva byla sušena, zakoncentrována a čištěna na koloně Chiralcel OD 5 x 50 cm

(průtok = 100 ml/min, A : B = 10 : 90) (A = 0,1% diethylamin/ethanol, B = 2-propanol). Produkt 14 - 9a (0,246 g) se eluoval v čase 35 min; jeho enantiomer, 14 - 9b (0,260 g), se eluoval v čase 47 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 6,87 - 6,85 (d, 2H), 6,42 - 6,38 (d, 1H), 6,19 - 6,17 (d, 1H), 4,88 - 4,84 (br s, 1H), 4,37 - 4,36 (d, 2H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,74 - 3,72 (d, 1H) 3,06 - 2,91 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (t, 2H), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 1,26 - 1,20 (m, 6H), 1,10 - 1,06 (t, 3H).

10

Krok H: Ethylester kyseliny 3(S nebo R)-9-[6-(4-methoxybenzyl
-amino)-pyridin-2-yl]-5-oxo-3-pyrimidin-5-yl-nonanové
(14 - 10a)

K roztoku 14 - 9a (0,240 g, 0,426 mmol) v ethanolu (5 ml) bylo
 15 přidáno NaOH (0,469 ml roztoku ve vodě, 0,469 mmol). Po míchání při 40 °C 30 min byla směs rozetřena s HCl (0,469 ml roztoku ve vodě, 0,469 mmol) a zakoncentrována. Zbytek byl suspendován v toluenu (15 ml) a vařen pod zpětným chladičem. Po 1 hod odpaření rozpouštědla a čištění na silikagelu (70 chloroform/20 ethylacetát/10
 20 methanol) poskytlo 14 - 10a jako žlutý olej v 70% výtěžku.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 6,87 - 6,85 (d, 2H), 6,42 - 6,38 (d, 1H), 6,19 - 6,17 (d, 1H), 4,88 - 4,84 (br s, 1H), 4,05 - 4,03 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 - 3,65 (m, 1H) 2,93 - 2,70 (m, 3H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,44 - 2,15 (m,
 25 4H), 1,17 - 1,13 (t, 3H).

Krok I: Ethylester kyseliny 3(S nebo R)-9-{6-[(4-methoxybenzyl)-
-methylamino]-pyridin-2-yl}-5-oxo-3-pyrimidin-5-yl-
-nonanové (14 - 11a)

K roztoku 14 - 10a (0,145 g, 0,295 mmol) v methanolu (5 ml) byl
 5 přidán paraformaldehyd (0,075 mg) a kyselina octová (0,085 ml,
 1,47 mmol). Po míchání při 50 °C 15 min bylo přidáno NaCNBH₃
 (0,024 g, 0,384 mmol) a směs byla míchána ještě 12 hod při 50 °C.
 Odpaření rozpouštědel a čištění na silikagelu (5% MeOH/CHCl₃)
 poskytlo 14 - 11a v 96% výtěžku.

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,35 -
 7,31 (t, 1H), 7,16 - 7,14 (d, 2H), 6,83 - 6,81 (d, 2H), 6,37 - 6,35 (d,
 1H), 6,30 - 6,28 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,07 - 4,02 (q, 2H), 3,78 (s, 3H),
 3,71 - 3,64 (m, 1H) 2,97 (s, 3H), 2,90 - 2,69 (m, 3H), 2,62 - 2,56 (m,
 3H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 1,70 - 1,52 (m, 4H), 1,17 - 1,13 (t, 3H).

15

Krok J: Ethylester kyseliny 3(S nebo R)-9-(6-methylaminopyridin-
-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-nonanové (14 - 12a)

Roztok 14 - 11a (0,140 g, 0,277 mmol) v kyselině trifluorooctové
 (1 ml) byl míchán 60 C 15 min. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek
 20 byl azeotropně destilován (2 x 25 ml toluenu). Čištění na silikagelu
 (90 : 10 : 1 CHCl₃ : MeOH: NH₄OH) poskytlo 14 - 12a.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,38 -
 7,35 (t, 1H), 6,41 - 6,39 (d, 1H), 6,20 - 6,18 (d, 1H), 4,54 - 4,50 (br s,
 1H), 4,05 - 4,03 (q, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 2,93 - 2,87 (m, 4H) 2,83 -
 25 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 3H), 2,42 - 2,35 (m, 2H), 1,64 - 1,56 (m,
 4H), 1,17 - 1,13 (t, 3H).

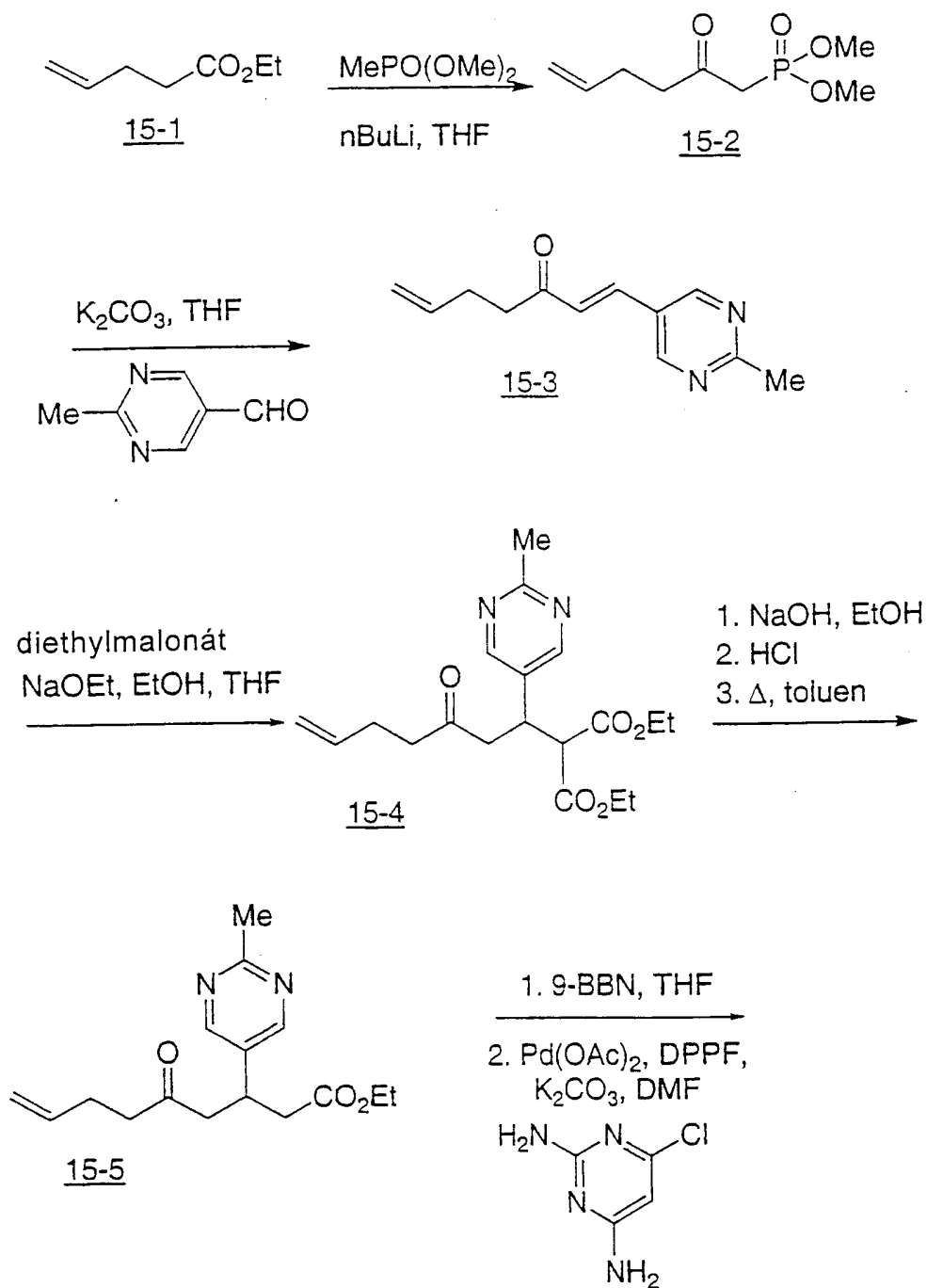
Krok K: Kyselina 3(S nebo R)-9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-
-(3-pyrimidin-5-yl)-nonanová (14 - 13a)

K roztoku 14 - 12a (0,0899 g, 0,233 mmol) v THF/MeOH/H₂O
3 : 1 : 1 (5 ml)) byl přidán NaOH (0,534 ml roztoku ve vodě,
5 0,534 mmol). Po 30 min byla směs neutralizována HCl (0,534 ml
roztoku ve vodě, 0,534 mmol) a rozpouštědla byla odpařena. Zbytek
byl čištěn chromatografií na silikagelu (10% MeOH/CHCl₃) za
poskytnutí 14 - 13a jako bílé pevné látky.

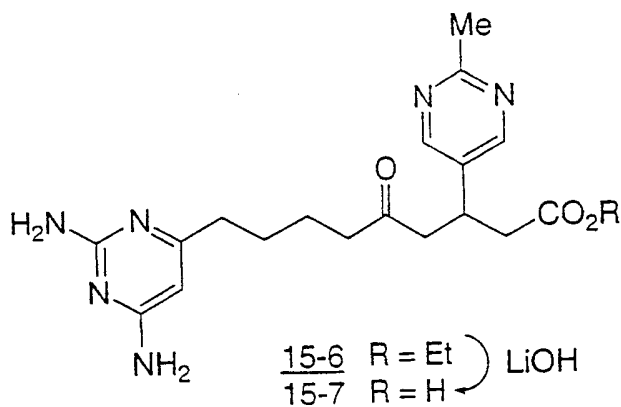
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,08 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,63 -
10 7,59 (m, 1H), 6,45 - 6,40 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m,
1H), 2,88 (s, 3H), 2,75 - 2,55 (m, 8H), 1,88 - 1,70 (m, 3H), 1,61 - 1,54
(m, 1H).

Enantiomer 14 - 13b byl získán z 14 - 8b použitím stejných
způsobů, jaké byly popsány pro přípravu 14 - 13a. Spektrum NMR 400
15 MHz v CDCl₃ této sloučeniny bylo identické se spektrem jejího
enantiomeru 14 - 13a.

Schéma 15



5



Příklad 21

10 Kyselina 9-(2,4-diaminopyrimidin-6-yl)-3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxononanová (15 - 7)

Krok A: 1-Dimethylfosfonát-2-oxo-hex-5-en (15 - 2)

Dimethylmethylofosfonát (20,3 g, 164 mmol) v THF (250 ml) byl při -78 °C po kapkách smísen s n-butyllithiem (1,6M v hexanech; 102 ml, 164 mmol) v průběhu 1 hod. Ke směsi byl přidáván ethyl-4-pentenoát (7 g, 54,6 mmol) v THF (25 ml) v průběhu 30 min a roztok byl míchán dalších 30 min při -78 °C, než byla reakce zastavena nasyceným NH₄Cl. Směs byla rozdělena mezi vodu a EtOAc. Po extrahování EtOAc (4 x) byly organické vrstvy promyty vodou a roztokem soli, sušeny (MgSO₄) a zfiltrány přes celit. Zakoncentrování ve vakuu poskytlo v názvu uvedenu sloučeninu 15 - 2 jako olej, který byl použit jako takový.

25

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,8 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,10 (d, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,35 (m, 2H) ppm.

Krok B: 1-(2-Methylpyrimidin-5-yl)-3-oxohepta-1,6-dien (15 - 3)

Fosfonát 15 - 2 (10 g, 49 mmol), 2-methylpyrimidin-5-yl-karbaldehyd (*J. Heterocyclic Chem.*; 5 g, 41 mmol) a K₂CO₃ (6,22 g,

45 mmol) v THF (100 ml) byly míchány při teplotě laboratoře 16 hod, potom při 50 °C 2 hod. Směs byla rozdělena mezi vodu a EtOAc. Po extrahování EtOAc byly organické vrstvy promyty vodou a roztokem soli, sušeny (MgSO₄) a zfiltrány přes celit. Zakoncentrování ve
 5 vakuu poskytlo oranžovou pevnou látku. Čištěním chromatografií na silikagelu (hexan : EtOAc 1 : 1, potom 1 : 2) byla získána v názvu uvedená sloučenina 15 - 3 jako bílá pevná látka.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 8,8 (s, 2H), 7,5 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,45 (m, 2H)
 10 ppm.

Krok C: Ethylester kyseliny 2-(karboethoxy)-3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxonon-8-enové (15 - 4)

Enon 15 - 3 (5,73 g, 28,4 mmol) byl rozpuštěn v THF (200 ml) a
 15 EtOH (80 ml) při teplotě laboratoře. K této směsi byl přidán diethylmalonát (6,46 ml, 42,5 mmol) a NaOEt (1 ml, 2,8 mmol) a směs byla míchána 1,5 hod. Roztok byl rozdělen mezi nasycený roztok NaHCO₃ a EtOAc, promyt vodou, roztokem soli, sušen (MgSO₄) a zakoncentrován ve vakuu. Zbytek byl čištěn chromatografií na
 20 silikagelu (eluce EtOAc) za poskytnutí diesteru 15 - 4 jako oleje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 2H), 5,72 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

25

Krok D: Ethylester kyseliny 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxonon-8-enové (15 - 5)

Diester 15 - 4 (11,2 g, 31,1 mmol) byl rozpuštěn v EtOH (100 ml) při teplotě laboratoře. Ke směsi byl přidán 1N NaOH (31,1 ml, 31,1 mmol), směs byla míchána při 40 °C 2 hod, potom přes noc při
 30

teplotě laboratoře. Směs byla zakoncentrována ve vakuu, rozpuštěna v toluenu (100 ml) a vařena pod zpětným chladičem 5 hod. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek rozdělen mezi vodu a CHCl_3 , promyt roztokem soli, sušen (MgSO_4) a zakoncentrován ve vakuu.

- 5 Zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (eluze EtOAc) za poskytnutí esteru 15 - 5 jako oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 2H), 5,73 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,9 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,64 (dd, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,18 (t, 3H)
10 ppm.

Krok E: Ethylester kyseliny 9-(2,4-diaminopyrimidin-6-yl)-3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxononanové (15 - 6)

- Ester 15 - 5 (400 mg, 1,38 mmol) byl zpracován působením 9-
15 -BBN (8,28 ml, 4,14 mmol; 0,5M v THF) při teplotě laboratoře 16 hod. K roztoku byly přidány $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (31 mg, 0,14 mmol), 6-chlor-2,4-diaminopyrimidin (219 mg, 1,52 mmol), K_2CO_3 (381 mg, 2,75 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfino)-ferrocen (76 mg, 0,14 mmol) a DMF (15 ml). Směs byla odplyněna argonem 10 min, potom zahřívána na 80 °C
20 24 hod. Reakční směs byla ochlazená a míchána s ethanolaminem (5 ml) 2 hod. Směs byla rozdělena mezi 1N HCl a EtOAc. Vodná vrstva byla zalkalizována K_2CO_3 a extrahována EtOAc (5 x). Organické vrstvy byly promyty roztokem soli, sušeny (MgSO_4) a zakoncentrovány. Čištění chromatografií na silikagelu (20% MeOH v CHCl_3) poskytlo
25 v názvu uvedenou sloučeninu 15 - 6 jako olej.

Hmotnostní spektrum: vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$ (M+H) 401,2; nalezeno 401,1.

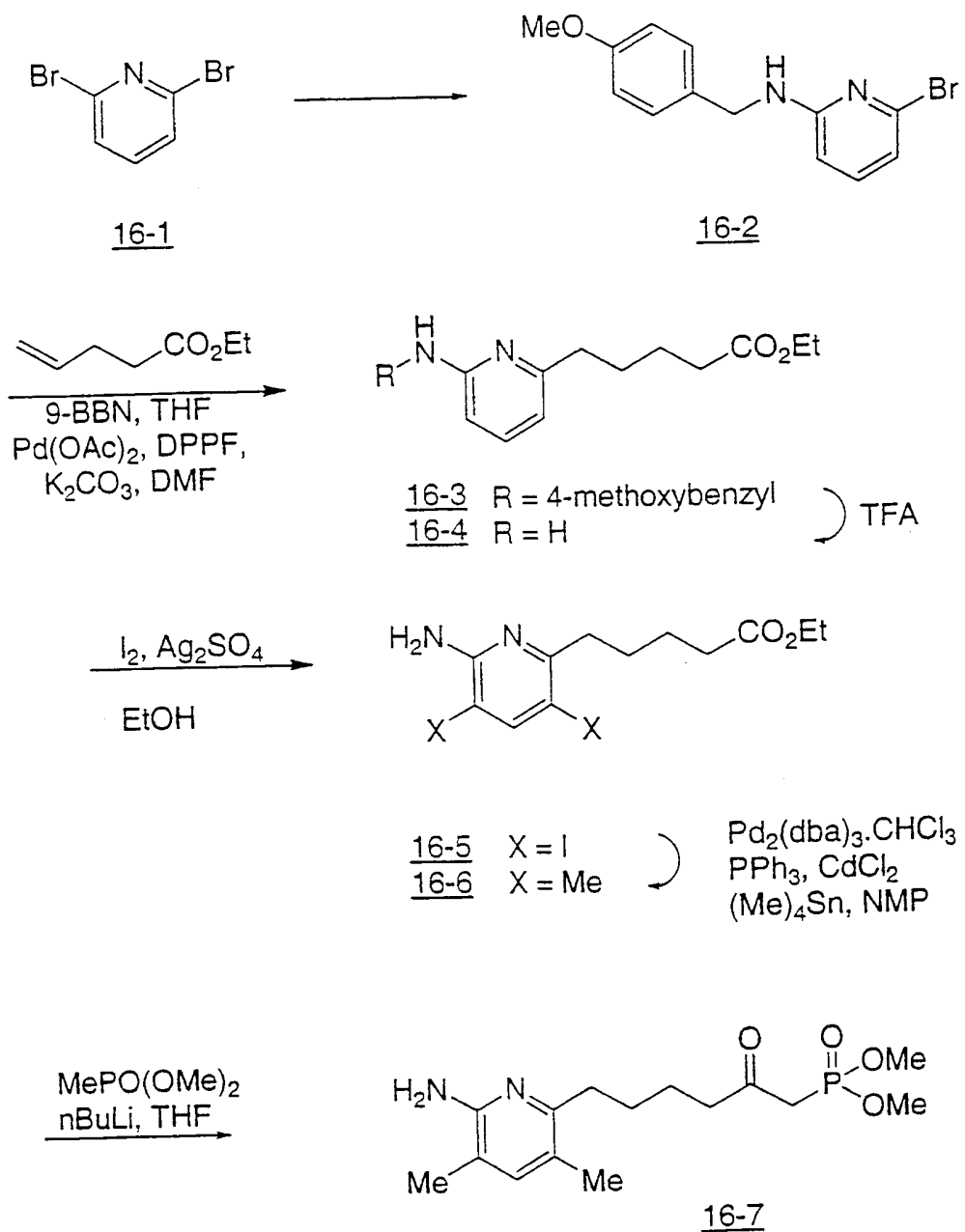
Krok F: Kyselina 9-(2,4-diaminopyrimidin-6-yl)-3-(2-methyl
-pyrimidin-5-yl)-5-oxononanová (15 - 7)

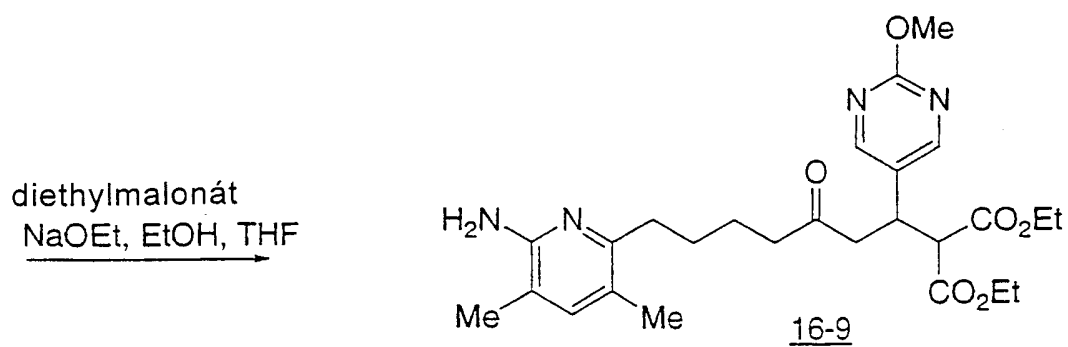
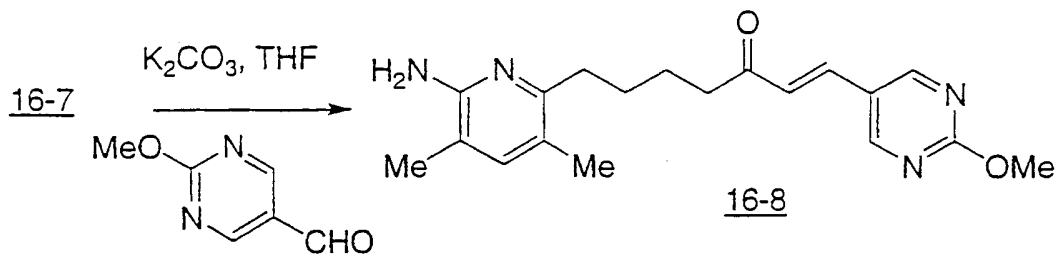
Ester 15 - 6 (20 mg, 0,05 mmol) v THF (10 ml) a voda (10 ml) byly smíseny s 1N LiOH (1,0 ml, 1,0 mmol). Po míchání při teplotě laboratoře 1 hod byl roztok zakonzentrován na 5 ml a čištěn HPLC
5 s reverzními fázemi (kolona preppak C-18; gradient voda/acetonitril/0,1% TFA). Po lyofilizaci byla získána v názvu uvedená sloučenina 15 - 7 (sůl TFA) jako bílý prášek.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,61 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 3,00 (d, 2H), 2,6 - 2,8 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,4 - 2,6
10 (m, 2H), 1,5 (m, 4H) ppm.

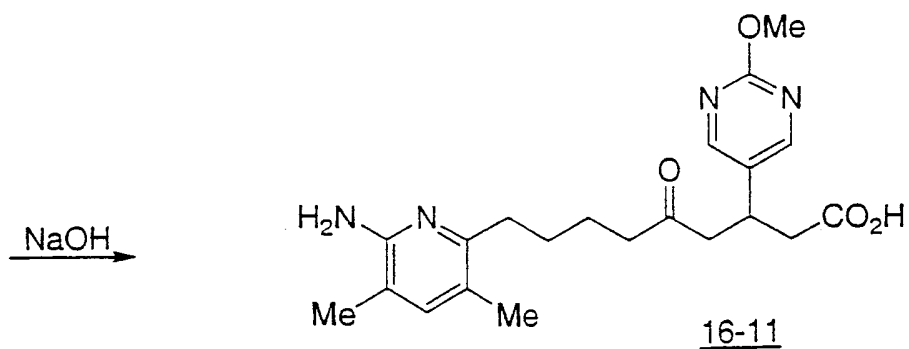
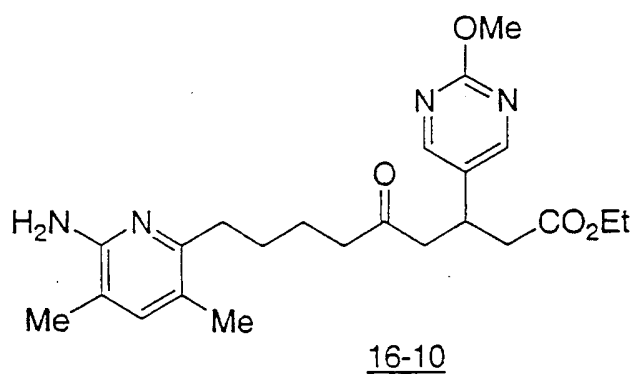
Hmotnostní spektrum: přesná hmotnost vypočtená pro $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$ (M+H) 373,1983; nalezeno 373,1974.

Schéma 16





1. NaOH, EtOH
2. HCl
3. Δ , toluene



Příklad 22

Kyselina 9-(2-amino-3,5-dimethylpyridin-6-yl)-3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxononanová (16 - 11)

Krok A: 2-Brom-6-(4-methoxybenzylamino)pyridin (16 - 2)

5 Směs 2,6-dibrompyridinu 16 - 1 (15 g, 70 mmol), 4-methoxybenzylaminu (25 ml, 191 mmol) a butanolu (25 ml) byla zahřívána při 100 °C 6 dnů. Po ochlazení byl přidán EtOAc, pevné podíly byly odstraněny filtrací a roztok byl zakoncentrován ve vakuu. Čištění zbytku chromatografií na silikagelu (hexan : EtOAc 4 : 1) poskytlo
10 v názvu uvedenou sloučeninu 16 - 2 jako bílou pevnou látku.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,02 (bt, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,79 (s, 3H) ppm.

15 Krok B: Ethylester kyseliny 5-[2-(4-methoxybenzylamino)pyridin-6-yl]pentanové (16 - 3)

Ethyl-4-pentenoát (8,95 g, 69,8 mmol) byl smísen s 9-BBN (167 ml, 83,7 mmol; 0,5M v THF) při 0 °C, potom ohřát na teplotu laboratoře a míchán 16 hod. K roztoku byly přidány Pd(OAc)₂ (1,57 g, 6,98 mmol), pyridin 16 - 2 (18,4 g, 62,8 mmol), K₂CO₃ (14,4 g, 105 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfino)-ferrocen (3,87 g, 6,98 mmol) a DMF (200 ml). Směs byla odplyněna argonem 10 min, potom zahřívána na 80 °C 24 hod. Reakční směs byla ochlazená a míchána s ethanolaminem (20 ml) 2 hod. Směs byla rozdělena mezi vodu a
25 EtOAc, extrahována EtOAc (3 x), promyta vodou (3 x), potom roztokem soli, sušena (MgSO₄) a zakoncentrována. Čištění chromatografií na silikagelu (hexan : EtOAc 3 : 2) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu 16 - 3 jako olej.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,89 (bt, 1H), 4,38 (d, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,26 (t, 3H) ppm.

5

Krok C: Ethylester kyseliny 5-(2-aminopyridin-6-yl)pentanové
(16 - 4)

Ester 16 - 3 (5,7 g) v TFA (75 ml) byla zahříván při 60 °C 2 hod, potom byl ochlazen a přebytek TFA byl odstraněn ve vakuu. Zbytek byl
10 zředěn vodou, zalkalizován NaHCO_3 a extrahován etherem (3 x). Po promytí etherové vrstvy nasyceným NaHCO_3 , a potom roztokem soli, byla směs sušena (Na_2SO_4) a zakoncentrována za poskytnutí a viskózního oleje. Čištění chromatografií na silikagelu (hexan : EtOAc 3 : 7) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu 16 - 4 jako olej.

15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,35 (bs, 2H), 4,12 (q, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,25 (t, 3H) ppm.

20

Krok D: Ethylester kyseliny 5-(2-amino-3,5-dijodpyridin-6-yl)-
-pentanové (16 - 5)

K roztoku esteru 16 - 4 (1,11 g, 5 mmol) v EtOH (20 ml) byly přidány Ag_2SO_4 (1,87 g, 6 mmol) a I_2 (1,52 g, 6 mmol) a směs byla míchána 1 hod. Směs byla zředěna CH_2Cl_2 (50 ml), zfiltrována a zakoncentrována. Zbytek byl rozpuštěn v EtOAc, promyt vodným
25 thiosíranem sodným, potom roztokem soli, sušen (Na_2SO_4) a rozpouštědlo bylo odpařeno. Čištění chromatografií na silikagelu (hexan : EtOAc 4 : 1) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu 16 - 5 jako pevnou látku.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 4,86 (bs, 2H), 4,12 (q, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,25 (t, 3H) ppm.

30

Krok E: Ethylester kyseliny 5-(2-amino-3,5-dimethylpyridin-6-yl)-
-pentanové (16 - 6)

Směs esteru 16 - 5 (1,44 g, 3 mmol), Pd(dba)₃.CHCl₃ (0,124 g,
5 0,12 mmol), CdCl₂ (0,55 g, 3 mmol), Ph₃P (0,226 g, 0,86 mmol),
(CH₃)₄Sn (0,873 ml, 6 mmol) a NMP (10 ml) v tlakové trubici byla
odplyněna argonem a zahřívána na 100 °C 20 hod. Směs byla
ochlazená, zředěna vodou (100 ml) a zfiltrována přes celit. Po
odstranění rozpouštědla ve vakuu byl zbytek zředěn 10% vodným
10 KHSO₄, extrahován EtOAc a vodné vrstvy byly potom zalkalizovány
K₂CO₃. Směs byla extrahována EtOAc (3 x), promyta roztokem soli,
sušena (Na₂SO₄) a rozpouštědlo bylo odstraněno. Čištění
chromatografií na silikagelu (3% MeOH v CHCl₃) poskytlo v názvu
uvedenou sloučeninu 16 - 6 jako olej.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (s, 1H), 4,17 (bs, 2H), 4,12 (q,
2H), 2,85 (s, 6H), 2,61 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,25 (t, 3H)
ppm.

Krok F: 6-(2-Amino-3,5-dimethylpyridin-6-yl)-1-dimethylfosfonát
20 -hexan-2-on (16 - 7)

Způsobem popsaným pro syntézu 1 - 6, ale s použitím 16 - 6
jako výchozího materiálu, byla připravena sloučenina 16 - 7 jako olej.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (s, 1H), 4,26 (bs, 2H), 3,80 (s,
3H), 3,76 (s, 3H), 3,10 (d, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H),
25 1,64 (m, 4H) ppm.

Krok G: 7-(2-Amino-3,5-dimethylpyridin-6-yl)-1-(2-methoxy
-pyrimidin-5-yl)-3-oxohept-1-en (16 - 8)

Způsobem popsaným pro syntézu 1 - 7, ale s použitím 16 - 7 a
 2-methoxypyrimidin-5-yl-karboxaldehydu (Gupton a další, J.
 5 *Heterocyclic. Chem.*, 1991, 28, 1281) jako výchozího materiálu, byla
 v názvu uvedená sloučenina 16 - 8 získána jako pevná látka.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,02 (s,
 1H), 6,74 (d, 1H), 4,18 (bs, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,64 (t, 2H),
 2,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,7 (m, 4H) ppm.

10

Krok H: Ethylester kyseliny 9-(2-amino-3,5-dimethylpyridin-6-yl)-2-
-(karboethoxy)-3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo
-nonanové (16 - 9)

Způsobem popsaným pro syntézu 1 - 8, ale s použitím 16 - 8
 15 jako výchozího materiálu, byla v názvu uvedená sloučenina 16 - 9
 získána jako olej .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,2 (m,
 6H), 4,04 (q, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,69 (d, 2H), 2,97 (dd,
 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s,
 20 3H), 1,55 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 1,11 (t, 3H) ppm.

Krok I: Ethylester kyseliny 9-(2-amino-3,5-dimethylpyridin-6-yl)-3-
-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxononanové (16 - 10)

Způsobem popsaným pro syntézu 1 - 10, ale s použitím 16 - 9
 25 jako výchozího materiálu, byla v názvu uvedená sloučenina 16 - 10
 získána jako olej.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,26 (bs,
 2H), 4,05 (q, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,77 (dd,

1H), 2,69 (dd, 1H), 2,56 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,18 (t, 3H) ppm.

Krok J: Kyselina 9-(2-amino-3,5-dimethylpyridin-6-yl)-3-(2-
-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxononanová (16 - 11)

5

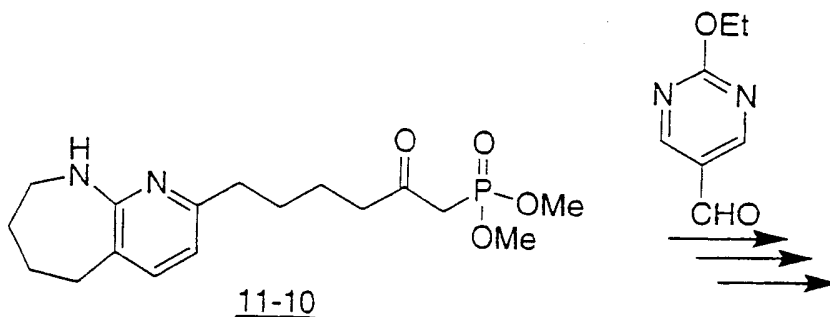
Ester 16 - 10 (0,12 g, 0,28 mmol), 1N NaOH (1 ml, 1 mmol) a EtOH (4 ml) byly míchány při teplotě laboratoře 16 hod. Byl přidán 1N HCl (1 ml) a rozpouštědlo bylo odstraněno za poskytnutí a viskózního zbytku. Čištěním na silikagelu s elucí směsí EtOAc : EtOH : konc.
 10 NH₄OH : H₂O, 15 : 10 : 1 : 1 byl získán olej, který byl vložen do vody a lyofilizován, za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny 16 - 11 jako prášku.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,65 (m, 5H), 2,47 (dd, 1H),
 15 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,68 (m, 4H) ppm.

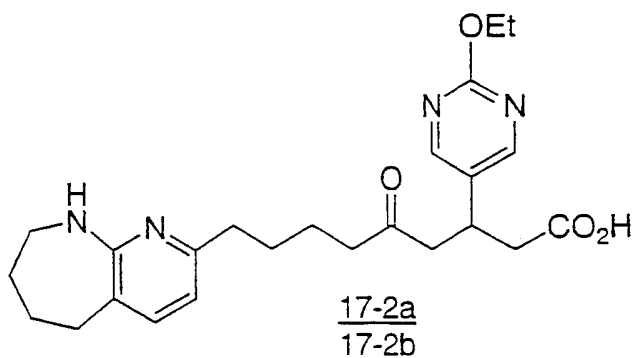
Hmotnostní spektrum: vypočteno pro C₂₂H₃₁N₄O₄ (M+H) 401,5; nalezeno 401,1.

Schéma 17

20



25



5

Příklad 23

Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetra-
-hydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)-nonanová (17 - 2a a 17 - 2b)

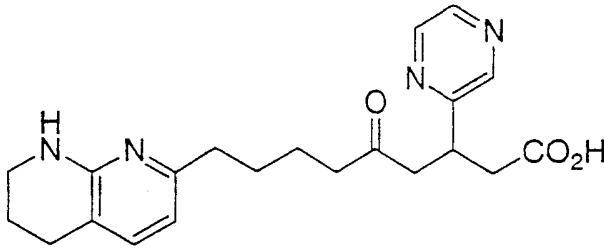
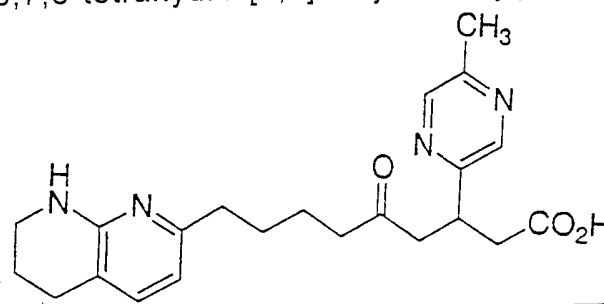
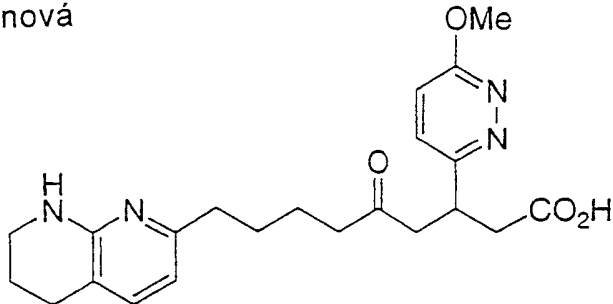
10 S použitím postupů pro přeměnu 1 - 6 na 1-11a a 1 - 11b, byly
11 - 10 a 2-ethoxypyrimidin-5-karbaldehyd převedeny na 17 - 2a a 17 -
2b. Dělení enantiomerů bylo prováděno chirální chromatografií
ketodiesterového meziproduktu odpovídajícího sloučenině 1 - 8.

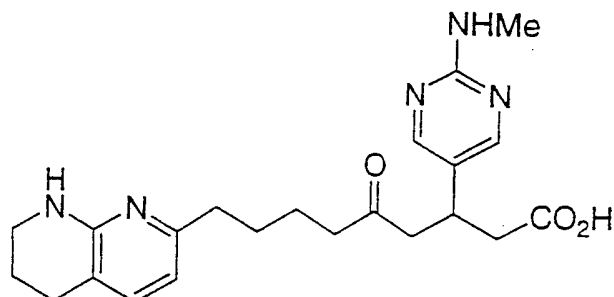
15 TLC R_f = 0,24 (silikagel, 10 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/-
-H₂O).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 2H), 7,43 (d, 1H, J =
7 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,38 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,63 (m, 1H), 2,98
(m, 1H), 2,79 (m, 3H), 2,55 (m, 6H), 1,84 (m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,38
(t, 3H, J = 7 Hz).

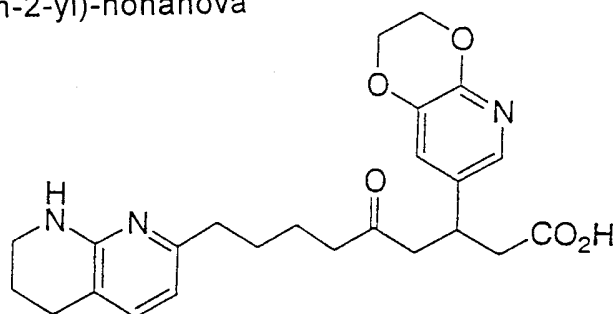
20

Sloučeniny v následujících neomezujících příkladech byly
připraveny použitím způsobů podrobně popsanych v části příkladů a
schémat výše, a jsou doprovázeny jejich charakterizačními údaji
získanými hmotnostní spektrometrií.

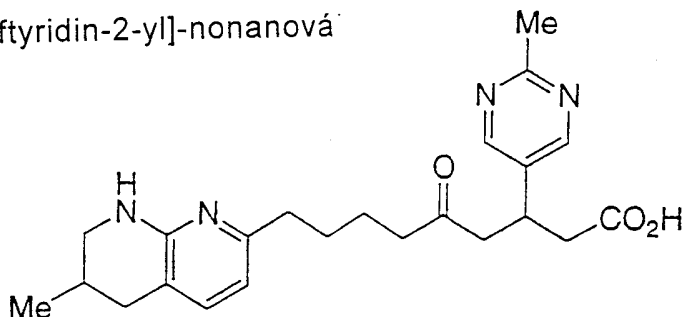
<u>Sloučenina</u>	<u>Název sloučeniny</u>	<u>Hmotnostní spektrum*</u>
(1)	Kyselina 3(R) a 3(S)-pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová	383
		
(2)	Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová	397
		
(3)	Kyselina 3(R) a 3(S)-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová	413
		
(4)	Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová	412



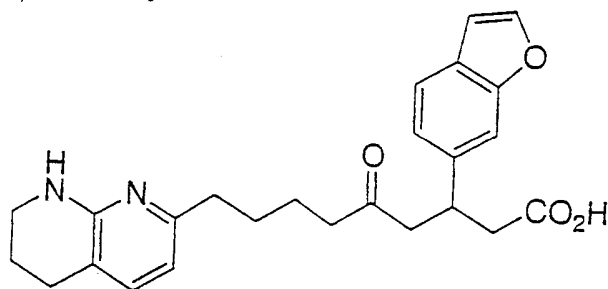
- (5) Kyselina 3(R) a 3(S)-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová 440



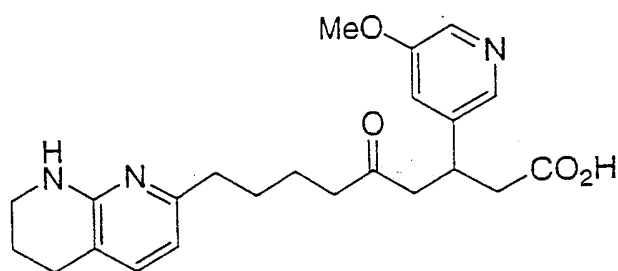
- (6) Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-[6-(R nebo S)-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl]-nonanová 411



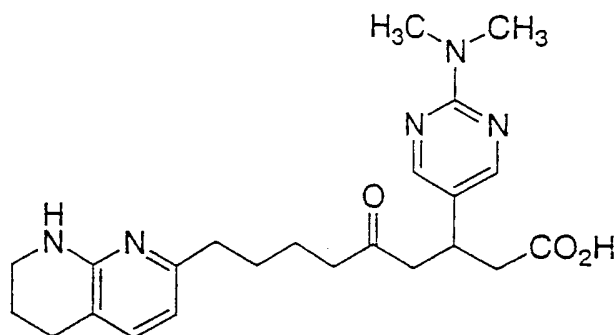
- (7) Kyselina 3(R) a 3(S)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)-nonanová 421



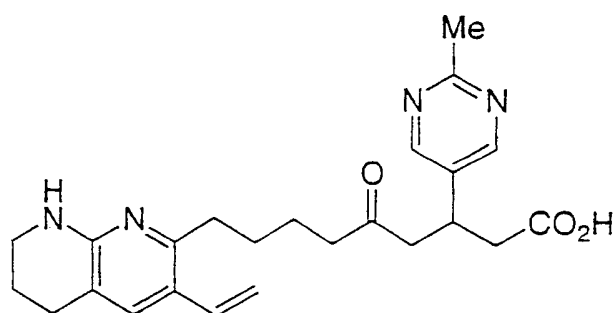
- (8) Kyselina 3(R) a 3(S)-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová 412



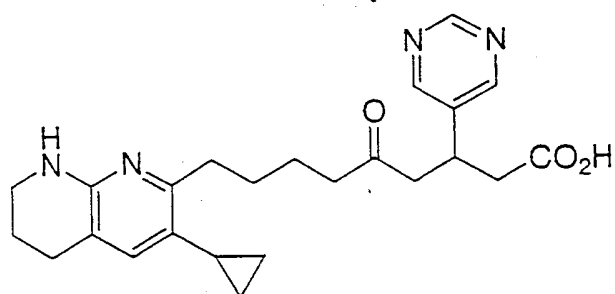
- (9) Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová 426



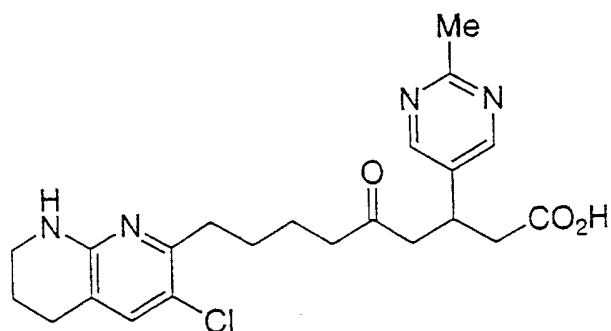
- (10) Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová 423



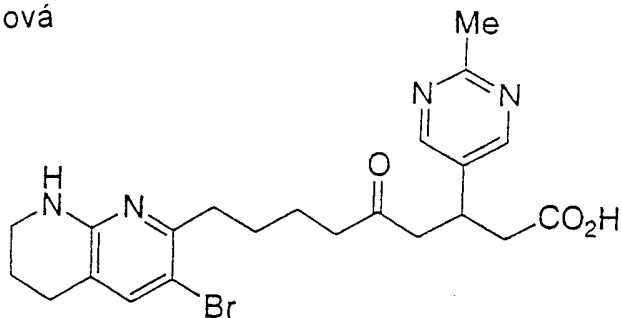
- (11) Kyselina 3(R) a 3(S)-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová 423



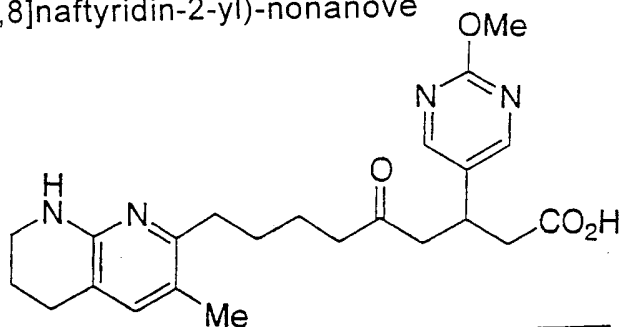
- (12) Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-431
-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-
-nonanová



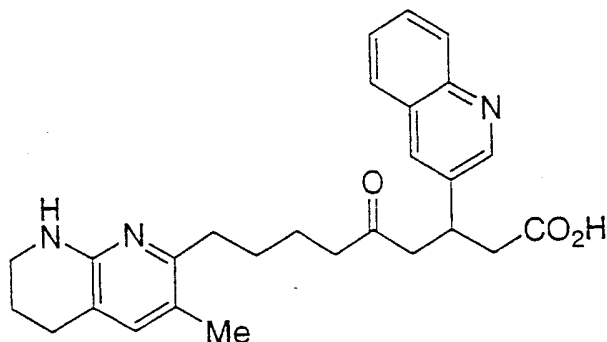
- (13) Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-473
-9-(3-brom-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)-
-nonanová



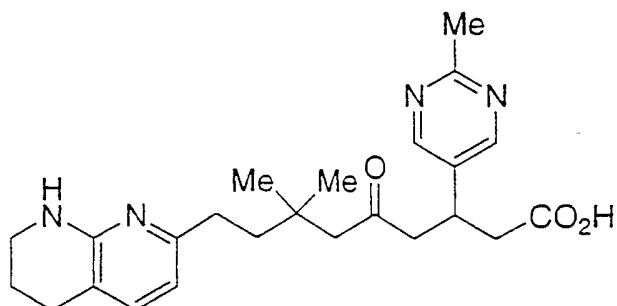
- (14) Bis-trifluoracetátová sůl kyseliny 3(R) a 3(S)-(2-428
-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanové



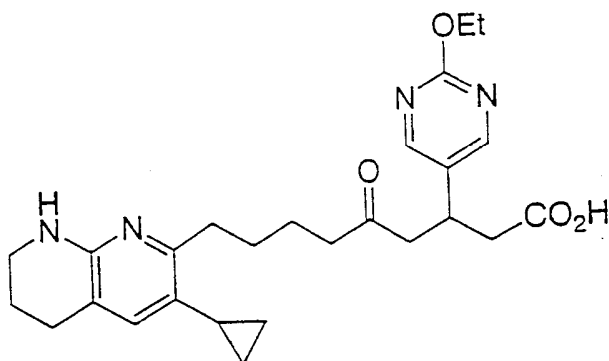
- (15) Kyselina 3(R) a 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová 446



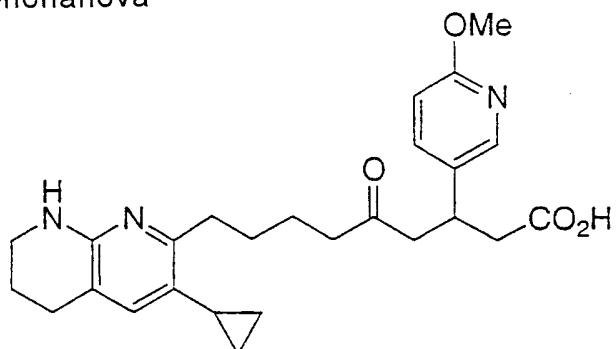
- (16) Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová 425



- (17) Kyselina 3(R) a 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-nonanová 467



- (18) Kyselina 3(R) a 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo- 452
 -9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-
 -2-yl)-nonanová



* m/e, M⁺ nebo (M + 1)⁺

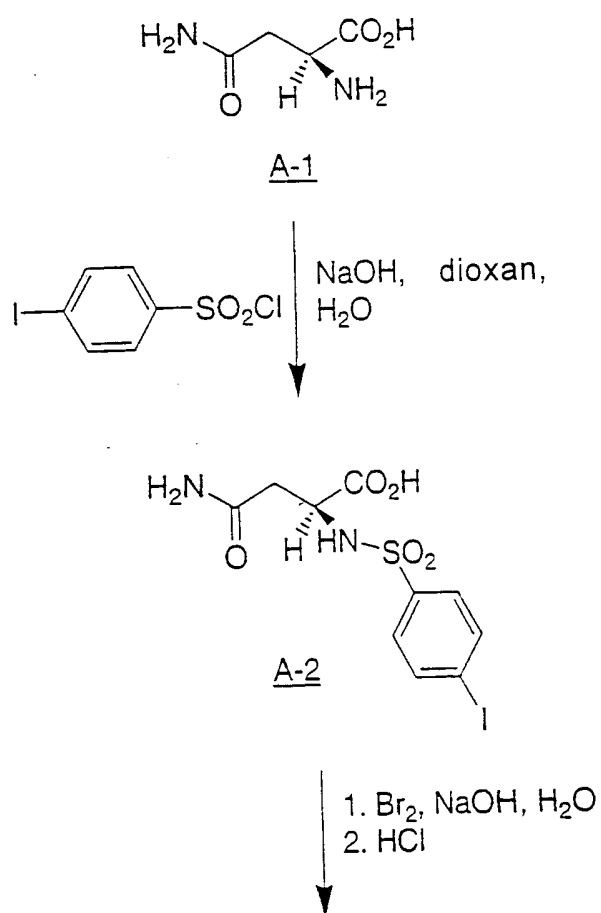
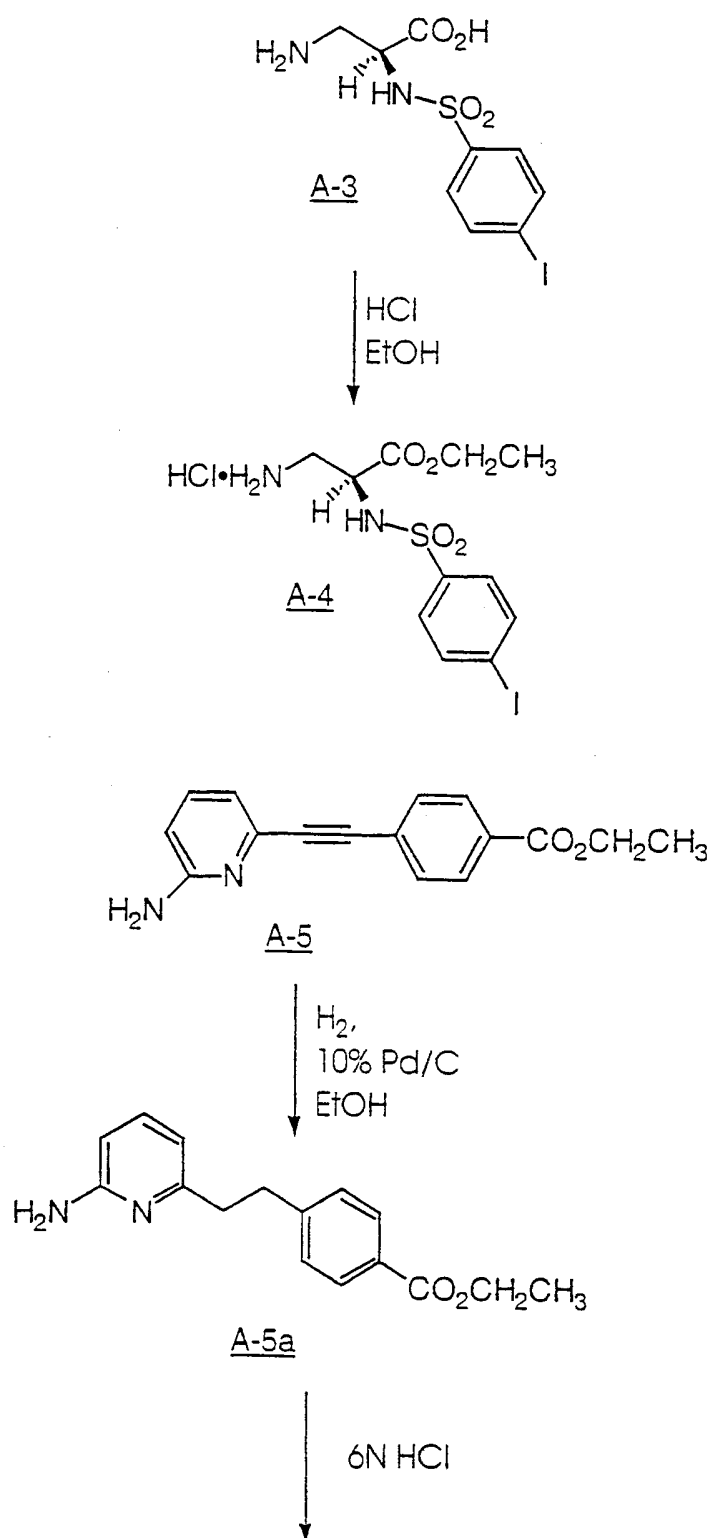
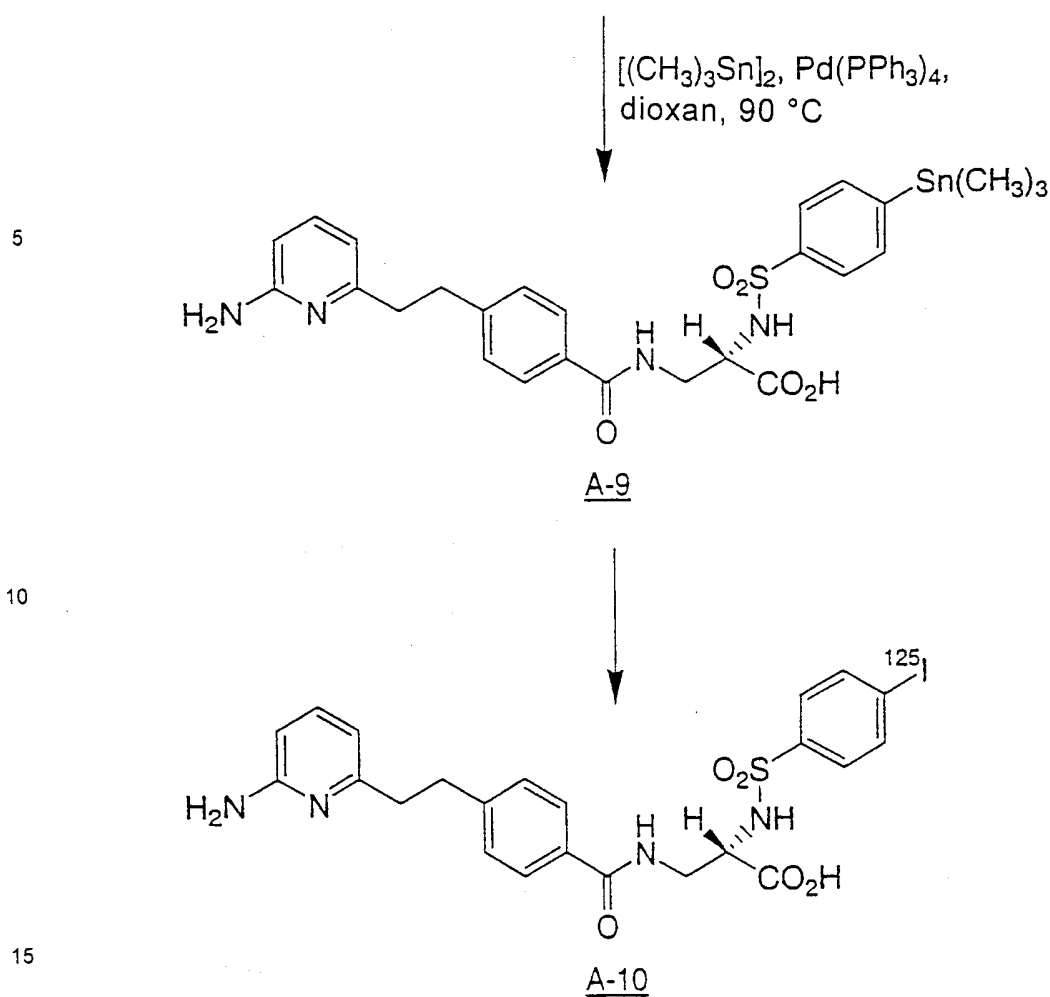
Schéma ASyntéza radioligandu pro stanovení SPAV3

Schéma A, pokračování

The reaction scheme shows the synthesis of compound A-8.

 Step 1: Compound A-4 (a chiral amine with a 4-iodophenylsulfonamide group and an ethyl ester group) reacts with compound A-6 (4-(2-(4-aminopyridin-2-yl)ethyl)benzoic acid) in the presence of EDC, HOBT, NMM, and DMF. This step forms compound A-7, where the amine of A-4 is coupled to the carboxylic acid of A-6.

 Step 2: Compound A-7 is treated with 6N HCl at 60°C to remove the ethyl ester group, yielding the final product A-8, which contains a carboxylic acid group.



N-(4-jodfenylsulfonylamino)-L-asparagin (A - 2)

K míchanému roztoku kyseliny A - 1 (4,39 g, 33,2 mmol), NaOH
 20 (1,49 g, 37,2 mmol), dioxanu (30 ml) a H₂O (30 ml) při 0 °C byl přidán
 pipsylchlorid (10,34 g, 34,2 mmol). Po ~5 min byl přidán NaOH
 (1,49 g, 37,2 mmol) rozpuštěný v 15 ml H₂O a potom byla chladicí
 lázeň odstraněna. Po 2,0 hod byla reakční směs zakonzentrována.
 Zbytek byl rozpuštěn v H₂O (300 ml) a potom promyt EtOAc. Vodná
 25 část byla ochlazená na 0 °C a potom okyselena koncentrovanou HCl.
 Pevný podíl byl oddělen a potom promyt Et₂O, za poskytnutí A - 2 jako
 bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,86 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J = 8$ Hz) 3,70 (m, 1H), 2,39 (m, 2H).

2(S)-(4-jodfenylsulfonylamino)- β -alanin (A - 3)

5 K míchanému roztoku NaOH (7,14 g, 181,8 mmol) a H_2O (40 ml) při 0 °C byl přidán Br_2 (1,30 ml, 24,9 mmol) po kapkách, v průběhu 10 min. Po ~5 min byly kyselina A - 2 (9,9 g, 24,9 mmol), NaOH (2,00 g, 49,8 mmol) a H_2O (35 ml) spojeny, ochlazeny na 0 °C a potom přidány najednou ke směsi. Po 20 min míchání při 0 °C byla reakční
10 směs zahřívána na 90 °C 30 min a potom znovu ochlazená na 0 °C. pH bylo upraveno na ~7 přikapáváním koncentrované HCl. Pevná látka byla oddělena, promyta EtOAc, a potom sušena, za poskytnutí kyseliny A - 3 jako bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8,02 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,36 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H, $J = 5$ Hz, 13 Hz) 3,21 (m, 1H).
15

Hydrochlorid ethyl-2-(S)-(4-jodfenylsulfonylamino)alaninu (A - 4)

Plynný HCl byl rychle probubláván suspenzí kyseliny A - 3 (4,0 g, 10,81 mmol) v EtOH (50 ml) při 0 °C 10 min. Chladicí lázeň
20 byla odstraněna a reakční směs byla zahřívána na 60 °C. Po 18 hod byla reakční směs zakoncentrována, za získání esteru A - 4 jako bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,25 (q, 1H, $J = 5$ Hz), 3,92 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,06
25 (m, 1H), 1,01 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

Ethyl-4-[2-(2-aminopyridin-6-yl)ethyl]benzoát (A - 5a)

Směs esteru A - 5 (700 mg, 2,63 mmol), (pro přípravu viz schéma 29 PCT mezinárodní patentové přihlášky No. WO 95/32710,

zveřejněné 7. prosince 1995), 10% Pd/C (350 mg) a EtOH byla míchána v 0,1 MPa H₂. Po 20 hod byla reakční směs zfiltrována přes lože celitu a potom zakoncentrována za poskytnutí esteru A - 5a jako hnědého oleje.

5 TLC R_f = 0,23 (silikagel, 40% EtOAc/hexany)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,26 (m, 3H), 6,43 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,37 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J = 7 Hz).

10 Hydrochlorid kyseliny 4-[2-(2-aminopyridin-6-yl)ethyl]benzoové (A - 6)

Suspenze esteru A - 5a (625 mg, 2,31 mmol) v 6N HCl (12 ml) byla zahřáta na 60 °C. Po ~20 hod byla reakční směs zakoncentrována, za poskytnutí kyseliny A - 6 jako světlehnědé pevné látky.

15 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,80 (m, 1H), 7,33 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,09 (m, 4H).

20 Ethyl-4-[2-(2-aminopyridin-6-yl)ethyl]benzoyl-2(S)-(4-jodfenyl)-sulfonylamino)-β-alanin (A - 7)

Roztok kyseliny 15 - 6 (400 mg, 1,43 mmol), aminu A - 4 (686 mg, 1,57 mmol), EDC (358 mg, 1,86 mmol), HOBT (252 mg, 1,86 mmol), NMM (632 μl, 5,72 mmol) v DMF (10 ml) byl míchán ~20 hod. Reakční směs byla zředěna EtOAc a potom promyta
25 nasyceným NaHCO₃, roztokem soli, sušena (MgSO₄) a zakoncentrována. Blesková chromatografie (silikagel, EtOAc, potom 5% isopropanol/EtOAc) poskytla amid A - 7 jako bílou pevnou látku.

TLC R_f = 0,4 (silikagel, 10% isopropanol/EtOAc)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (d, 2H, J = 9 Hz) 7,61 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,27 (d, 2H, J = 8 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,95 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,66 (dd, 1H, J = 6 Hz, 14 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 8 Hz, 13 Hz), 3,01 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J = 7 Hz).

4-(2-(2-Aminopyridin-6-yl)ethyl)benzoyl-2(S)-(4-jodfenylsulfonylamino)-β-alanin (A - 8)

Roztok esteru A - 7 (200 mg, 0,3213 mmol) a 6N HCl (30 ml) byl zahříván na 60 °C. Po ~20 hod byla reakční směs zakoncentrována. Blesková chromatografie (silikagel, 20 : 20 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/-NH₄OH/H₂O) poskytla kyselinu A - 8 jako bílou pevnou látku.

TLC R_f = 0,45 (silikagel, 20 : 20 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/H₂O)

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,40 (m, 1H), 8,14 (Bs, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,27 (m, 3H), 6,34 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,85 (bs, 2H), 3,89 (bs, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,79 (m, 2H).

4-[2-(2-Aminopyridin-6-yl)ethyl]benzoyl-2(S)-(4-trimethylstannylfenyl)-sulfonylamino-β-alanin (A - 9)

Roztok jodidu A - 8 (70 mg, 0,1178 mmol), [(CH₃)₃Sn]₂ (49 μl, 0,2356 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5 mg) a dioxanu (7 ml) byl zahříván na 90 °C. Po 2 hod byla reakční směs zakoncentrována a potom čištěna preparativní HPLC (Delta-Pak C₁₈ 15 μM 100 Å, 40 x 100 mm; 95 : 5, potom 5 : 95 H₂O/CH₃CN), za poskytnutí trifluoracetátové soli. Sůl byla suspendována v H₂O (10 ml), smísená s NH₄OH (5 kapek) a potom lyofilizována, za poskytnutí amidu A - 9 jako bílé pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,67 (m, 5H), 7,56 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,95

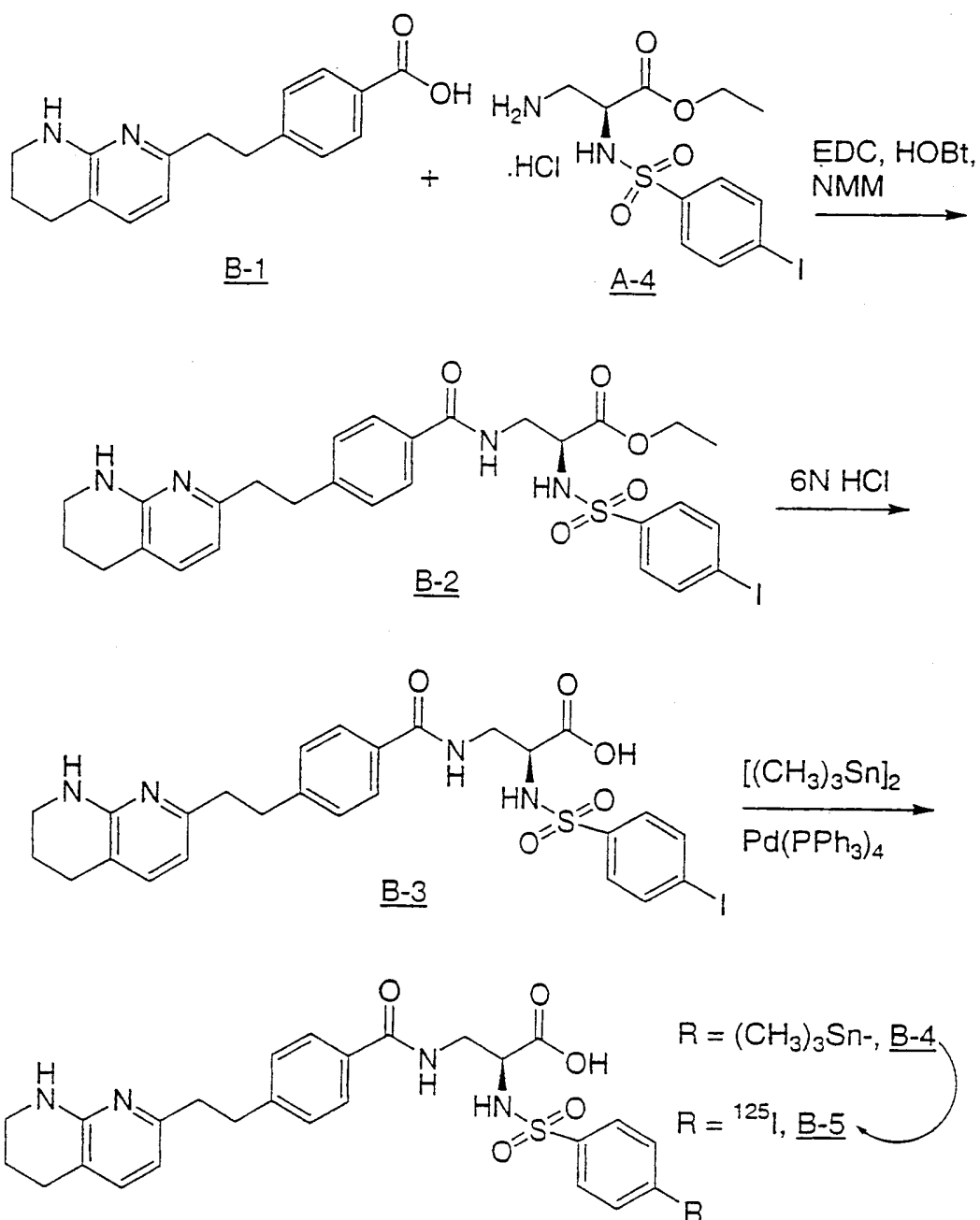
- 7,52 (m, 2H), 6,45 (bs, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,33 (m, 1H),
2,97 (m, 2H), 2,86 (m, 2H).

4-[2-(2-Aminopyridin-6-yl)ethyl]benzoyl-2(S)-4-¹²⁵Iodfenylsulfonyl-
5 -amino-β-alanin (A - 10)

Materiál iodobead (Pierce) byl přidán do přepravní nádoby
s obsahem 5 mCi (185 MBq) Na¹²⁵I (Amersham, IMS30) a míchán
5 min při teplotě laboratoře. Roztok 0,1 mg A - 9 v 0,05 ml 10%
H₂SO₄/MeOH byl připraven a ihned přidán do nádoby
10 Na¹²⁵I/iodobead. Po třiminutovém míchání při teplotě laboratoře bylo
k reakční směsi přidáno přibližně 0,04 - 0,05 ml NH₄OH, takže směs
měla pH 6 až 7. Úplná reakční směs byla nastříknuta na HPLC pro
vyčištění [kolona Vydac peptide-protein C-18, 4,6 x 250 mm, lineární
gradient 10% acetonitril (0,1% TFA) : H₂O (0,1% TFA) až 90%
15 acetonitril (0,1% TFA) : H₂O (0,1% TFA) v průběhu 30 min, 1 ml/min].
Retenční čas A - 10 je za těchto podmínek 17 min. Frakce obsahující
většinu radioaktivity byly spojeny, lyofilizovány a zředěny ethanolem
za poskytnutí přibližně 1 mCi (37 MBq) A - 10, která se při analýze
HPLC eluovala společně s autentickým vzorkem A - 8.

Schéma B

Syntéza radioligandu pro test SPAV5



Ethylester kyseliny 2(S)-(4-jodbenzensulfonylamino)-3-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-ethyl]benzoylamino}propionové (B - 2)

Směs B - 1 (0,23 g, 0,72 mmol; pro přípravu viz US patent No. 5,741,796), A - 4 (0,343 g, 0,792 mmol), EDC (0,179 g, 0,93 mmol),
 5 HOBT (0,126 g, 0,93 mmol), NMM (0,316 ml, 2,86 mmol) v acetonitrilu (3 ml) a DMF (3 ml) byla míchána 2 hod při teplotě laboratoře, potom byla zředěna ethylacetátem, promyta vodou, nasyceným vodným NaHCO₃, a roztokem soli, sušena nad MgSO₄, a zakoncentrována. Zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (70 : 25 : 5
 10 CHCl₃/EtOAc/MeOH), za poskytnutí B - 2 jako bílé pevné látky.

TLC R_f = 0,22 (silikagel, 70 : 25 : 5 CHCl₃/EtOAc/MeOH).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,60 (m, 1H), 6,29 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,83 (br s, 1H), 4,09 (m,
 15 3H), 3,84 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,69 (t, 2H, J = 6 Hz), 1,88 (m, 2H).

Kyselina 2(S)-(4-jodbenzensulfonylamino)-3-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-ethyl]-benzoylamino}-propionová (B - 3)

20 Směs B - 2 (0,38 g, 0,573 mmol) a 6N HCl (50 ml) byla míchána 14 hod při 60 °C. Po ochlazení na teplotu laboratoře byla směs zakoncentrována a zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (25 : 10 : 1 : 1 až 15 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/H₂O) za poskytnutí B - 3 jako bílé pevné látky.

25 TLC R_f = 0,43 (silikagel, 10 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/-H₂O).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (m, 1H), 7,79 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,58 (br s, 1H), 6,32 (d, 1H, J = 7 Hz),

3,96 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,30 (m, 5H), 2,96 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

HRMS: pro $C_{26}H_{27}IN_4O_5S$, očekáváno 635,0818, nalezeno 635,0831.

5

Kyselina 3{4-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-ethyl]-benzoyl-
-amino}-2(S)-(4-trimethylstannanylbenzensulfonylamino)-propionová
(B - 4)

Směs B - 3 (0,10 g, 0,16 mmol), hexamethyldistannanu
10 (0,065 ml, 0,32 mmol), $Pd(PPh_3)_4$, a dioxanu (10 ml) byla míchána
1 hod při 90 °C. Po ochlazení na teplotu laboratoře byla směs
zakoncentrována a zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu (50 :
10 : 1 : 1 až 25 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/ NH_4OH/H_2O) za poskytnutí B -
4 jako bílé pevné látky.

15 TLC R_f = 0,48 (silikagel, 15 : 10 : 1 : 1 EtOAc/EtOH/ $NH_4OH/-H_2O$).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,38 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,63
(m, 4H), 7,28 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,50 (br s, 1H),
6,28 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,96 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,31 (m, 5H), 2,96
20 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,28 (s, 9H).

Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením: pro
 $C_{29}H_{36}N_4O_5SSn$, očekáváno 665,1533 (^{112}Sn) a 673,1507 (^{120}Sn),
nalezeno 665,1510 a 673,1505.

25 Kyselina 2(S)-(4- ^{125}I odbenzensulfonylamino)-3-{4-[2-(5,6,7,8-tetra-
-hydro-[1,8]naftyridin-2-yl)-ethyl]-benzoylaminopropionová (B - 5)

Míchací tyčinka, methanol (0,05 ml) a materiál iodobead (Pierce)
byly přidány do přepravní lahvičky $Na^{125}I$ (10 mCi (370 MBq),
Amersham, IMS300) a míchány 5 min při teplotě laboratoře. Byl

připraven roztok B - 4 (~0,1 mg) v methanolu (0,04 ml) a část (0,02 ml) byla přidána ke směsi H₂SO₄ (0,005 ml) v methanolu (0,025 ml) a tento roztok byl ihned přidán do lahvičky Na¹²⁵I/iodobead. Po 2 min míchání při teplotě laboratoře byla reakce ukončena NH₄OH (0,04 -
5 0,05 ml) a celá reakční směs byla nastříknuta na HPLC pro vyčištění [kolona Vydac peptide-protein C-18, 4,6 x 250 mm, lineární gradient 10% acetonitril : H₂O (0,1% % TFA) až 90% acetonitril : H₂O (0,1% % TFA) v průběhu 20 min, 1 ml/min]. Retenční čas B - 5 je za těchto podmínek 16 min. Frakce obsahující většinu radioaktivity byly spojeny,
10 lyofilizovány a zředěny ethanolem za poskytnutí přibližně 1 mCi (37 MBq) B - 5, která se eluovala při analýze HPLC společně s autentickým vzorkem B - 3.

Přístrojové vybavení

15 Analytická a preparativní HPLC byla prováděna s použitím přístroje Waters 600E Powerline Multi Solvent Delivery System s 0,1 ml hlavami a injektoru Rheodyne 7125 injector a detektoru Waters 990 Photodiode Array Detector s jímačem frakcí Gilson FC203 Microfraction collector. Pro analytickou a preparativní HPLC byla
20 použita kolona Vydac peptide-protein C-18 column, 4,6 x 250 mm s předkolonou C-18 Brownlee modular guard column. Acetonitril použitý pro analýzy HPLC byl Fisher Optima grade. Jako detektor radioaktivity pro HPLC byl použit Beckman 170 Radioisotope detector. Pro analytickou a preparativní HPLC byla použita kolona Vydac C-18
25 protein a peptide column, 3,9 x 250 mm. Roztoky obsahující radioaktivitu byly zakoncentrovány na vakuové centrifuze Speedvac vacuum centrifuge. Kalibrační křivky a chemické koncentrace byly zjišťovány pomocí fotometru Hewlett Packard Model 8452A UV/Vis Diode Array Spectrophotometer. Vzorky radioaktivity byly měřeny na
30 čítači Packard A5530 gamma counter.

Testovací postupy použité pro měření vazby $\alpha\beta 3$ a $\alpha\beta 5$ a inhibiční aktivity na kostní resorpci sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou popsány dále.

5 Důlkový test kostní resorpce

Jestliže se osteoklasty účastní kostní resorpce, mohou způsobit na povrchu kosti, na který mohou působit, tvorbu důlků. Jestliže se tedy mají testovat sloučeniny na jejich schopnost inhibovat osteoklasty, je vhodné měřit schopnost osteoklastů vyhloubit tyto
10 resorpční důlky v přítomnosti inhibiční sloučeniny.

Pomocí diamantové pily s nízkou rychlostí (Isomet, Beuler, Ltd., Lake Bluff, IL) se vyříznou za sebou následující příčné řezy o tloušťce 200 μm z válečku o průměru 6 mm hovězí stehenní kosti. Řezy kostí se umístí do 10% ethanolového roztoku a do dalšího použití se zmrazí.

15 Před experimentem se hovězí kostní řezy dvakrát zpracují ultrazvukem po dobu 20 min vždy v H_2O . Vyčištěné řezy se vloží do 96-jamkových destiček tak, že jsou k dispozici dvě kontrolní řady a jedna řada pro každou dávku léčiva. Každá řada reprezentuje buď trojnásobné nebo čtyřnásobné opakování kultur. Kostní řezy v 96-
20 jamkových destičkách se sterilizují UV zářením. Před inkubací s osteoklasty se kostní řezy hydratují přidáním 0,1 ml αMEM , pH 6,9 s obsahem 5% fetálního bovinního séra a 1 % penicilinu/-streptomycinu.

Dlouhé kosti z králíků starých 7 až 14 dnů (New Zealand White
25 Hare) se vyříznou, zbaví měkkých tkání a vloží do αMEM s obsahem 20 mM HEPES. Kostí se rozmělní pomocí nůžek na kousky <1 mm a převedou se do 50 ml zkumavky v objemu 25 ml. Zkumavka se mírně kývá v ruce v trvání 60 cyklů. Tkáň se nechá usadit 1 minutu a supernatant se odstraní. Do tkáně se přidá dalších 25 ml média
30 a provede se nové kývání. Druhý supernatant se spojí s prvním.

Počítají se buňky s vyloučením erythrocytů (typicky $\sim 2 \times 10^7$ buněk/ml). Připraví se buněčná suspenze obsahující 5×10^6 /ml buněk v médiu α MEM s obsahem 5% fetálního bovinního séra, 10 nM $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, a pencilinu-streptomycinu. K řezům hovězích kostí (200 $\mu\text{m} \times 6 \text{ mm}$) se přidají alikvoty 200 μl a provede se inkubace 2 hod při 37°C v atmosféře zvlhčeného vzduchu s 5% CO_2 . Médium se opatrně odstraní mikropipetou a přidá se čerstvé médium obsahující testované sloučeniny. Kultury se inkubují 48 hod a testují na c-telopeptid (fragменты řetězce $\alpha 1$ kolagenu typu I) testem Crosslaps for culture media (Herlev, Dánsko).

Řezy hovězí kosti se vystaví působení osteoklastů 20 až 24 hod a zpracují se pro barvení. Tkáňová kultivační média se ze všech kostních řezů odstraní. Každá jamka se promyje 200 ml H_2O , a kostní řezy se potom fixují 20 min v 2,5% glutaraldehydu, 0,1M kakodylátu, pH 7,4. Po fixaci se odstraní případné zbývající úlomky buněk 2 min působením ultrazvuku v přítomnosti 0,25M NH_4OH s následným působením ultrazvuku 2 x 15 min v H_2O . Kostní řezy se ihned barví po dobu 6 až 8 min filtrovanou 1% toluidinovou modří a 1% boraxem,

Po usušení kostních řezů se počítají resorpční důlky v testovacích a kontrolních řezech. Resorpční důlky se prohlížejí ve fluorescenčním mikroskopu Microphot Fx (Nikon) s použitím polarizační filtrační kostky Nikon IGS. Výsledky pro testované dávky se porovnávají s kontrolami a pro každou testovanou sloučeninu se zjistí hodnoty IC_{50} .

Vhodnost extrapolace údajů z tohoto testu na stavy onemocnění savců (včetně člověka) je ověřena na poznatcích v Sato, M., a další, Journal of Bone and Mineral Research, díl 5, No. 1, str. 31 - 40, 1990, který se uvádí jako celek odkazem. V tomto článku se uvádí, že některé bisfosfonáty byly klinicky používány a ukazují se být účinné při léčení Pagetovy nemoci, hyperkalcemie a kostního úbytku v důsledku znehybnění nebo nedostatku pohlavních hormonů. Stejně bisfosfonáty

se potom testují testem resorpčních jamek popsaným výše pro potvrzení korelace mezi známou použitelností a pozitivními účinky v tomto testu.

5 Test EIB

Duong a další, J. Bone Miner. Res., 8: S378 (1993), popisují systém pro expresi lidského integrinu $\alpha\beta 3$. Bylo navrhováno, že tento integrin stimuluje přichytávání osteoklastů na kostní matrici, protože protilátky proti integrinu nebo molekuly obsahující RGD jako je echistatin (evropský patent 382,451) mohou účinně blokovat kostní resorpci.

Reakční směs

1. 175 μ l pufru TBS (50 mM Tris.HCl pH 7,2, 150 mM NaCl, 1% BSA, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2).
2. 25 ml buněčného extraktu (zředěný 100 mM oktylglukosidovým pufrem pro dosažení 2000 cpm/25 μ l).
3. ^{125}I -echistatin (25 μ l/50 000 cpm) (viz EP 382 451).
4. 25 μ l pufru (celková vazba) nebo neznačeného echistatinu (nespecifická vazba).

Reakční směs byla potom inkubována 1 hod při laboratorní teplotě. Nenavázaný a navázaný $\alpha\beta 3$ byly odděleny filtrací na přístroji Skatron Cell Harvester. Filtry (předem namočené v 1,5% polyethyleniminu 10 min) byly potom promyty promývacím pufrem (50 mM Tris HCl, 1 mM $\text{CaCl}_2/\text{MgCl}_2$, pH 7,2). Filtr byl potom počítán v čítači gama.

Test SPAV3

Materiály

1. Kuličky aglutininu pšeničných klíčků Scintillation Proximity Beads (SPA): Amersham
- 5 2. Oktylglukopyranosid: Calbiochem
3. HEPES: Calbiochem
4. NaCl: Fisher
5. CaCl₂: Fisher
6. MgCl₂: SIGMA
- 10 7. Fenylmethylsulfonylfluorid (PMSF): SIGMA
8. Destička Optiplate: PACKARD
9. Sloučenina A-10 (specifická aktivita 500 až 1000 Ci/mmol, 18,5 až 37 TBq/mmol).
10. Testovaná sloučenina.
- 15 11. Čištěný integrinový receptor: $\alpha\text{v}\beta 3$ vyčištěný z 293 buněk s nadměrnou expresí $\alpha\text{v}\beta 3$ (Duong a další, J. Bone Min. Res., 8: S378, 1993) metodou podle Pytela (Methods in Enzymology, 144: 475, 1987).
12. Vazebný buffer: 50 mM HEPES, pH 7,8, 100 mM NaCl, 1 mM Ca²⁺/Mg²⁺, 0,5 mM PMSF.
- 20 13. 50 mM oktylglukosid ve vazebném pufru: pufr 50-OG

Postup

1. Předběžné zpracování kuliček SPA
- 25 500 mg lyofilizovaných kuliček SPA bylo nejprve promyto čtyřikrát 200 ml pufru 50-OG a jednou 100 ml vazebného pufru,

a kuličky byly potom resuspendovány v 12,5 ml vazebného pufru.

2. Příprava kuliček SPA a směsi receptoru

5 V každé testovací zkumavce bylo suspendováno 2,5 μ l (40 mg/ml) předem zpracovaných kuliček v 97,5 μ l vazebného pufru a 20 ml pufru 50-OG. Do kuliček v suspenzi bylo za míchání přidáno 5 ml ($\sim$ 30 ng/ μ l) čištěného receptoru na 30 min při teplotě laboratoře. Směs byla potom centrifugována při 2500 ot/min v centrifuze Beckman GPR Benchtop centrifuge 10 min při 4 °C. Kuličky byly potom resuspendovány v 50 μ l vazebného pufru a 25 μ l pufru 50-OG.

3. Reakce

Na destičku Optiplate byly do odpovídajících jamek přidány následující látky:

- 15 (i) Směs receptor/kuličky (75 μ l)
- (ii) 25 μ l každé z následujících složek: testovaná sloučenina, vazebný pufr pro celkovou vazbu nebo A-8 pro nespecifickou vazbu (konečná koncentrace 1 μ M)
- 20 (iii) A-10 ve vazebném pufru (25 μ l, konečná koncentrace 40 pM)
- (iv) vazebný pufr (125 μ l)
- (v) každá destička byla uzavřena uzavíracím zařízením firmy PACKARD a inkubována přes noc za kývání při 4 °C

4. Destičky byly počítány na zařízení PACKARD TOPCOUNT.

25 5. Procento inhibice bylo vypočteno:

A = celkový počet impulsů

B = počet impulsů u nespecifické vazby

C = počet impulsů ve vzorku

$$\% \text{ inhibice} = \frac{[(A-B)-(C-B)]/(A-B)}{(A-B)} \times 100$$

Reprezentativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly testovány a bylo zjištěno, že se vážou na lidský integrin $\alpha\text{v}\beta 3$. Bylo obecně zjištěno, že tyto sloučeniny mají hodnoty IC_{50} nižší než
5 přibližně 100 nM v testu SPAV3.

Test OCFORM

Buňky podobné osteoblastům (buňky 1.8), původně odvozené z calvarie myši, byly vysety na destičky pro tkáňovou kultivaci
10 CORNING s 24 jamkami do média αMEM s obsahem ribo- a deoxyribonukleosidů, 10% fetálního bovinního séra a penicilinu-streptomycinu. Buňky byly zaočkovány ráno v množství 40 000/jamku. Odpoledne byly připraveny buňky kostní dřeně ze samců myši Balb/C starých 6 týdnů následujícím způsobem:

15 Myši byly usmrceny, byly vyjmuty holenní kosti a vloženy do týše popsaného média. Konce kosti byly odříznuty a kostní dřeň byla stříkačkou 1 ml s jehlou číslo 27,5 vypláchnuta z dutiny kosti do zkumavky. Dřeň byla suspendována opakovaným pipetováním. Suspenze byla protlačena nylonovým sítem na buňky $>100 \mu\text{m}$.
20 Získaná suspenze byla centrifugována při $350 \times g$ 7 minut. Destička byla resuspendována a vzorek byl zředěn v 2% kyselině octové, aby byly lyzovány červené krvinky. Zbývající buňky byly počítány na hemacytometru. Buňky byly centrifugovány a resuspendovány na koncentraci 1×10^6 buněk/ml. 50 μl bylo přidáno do každé jamky
25 buněk 1.8 pro dosažení koncentrace 50 000 buněk/jamku a do každé jamky byl přidán 1,25-dihydroxy-vitamin D_3 (D_3) pro dosažení konečné koncentrace 10 nM. Kultury byly inkubovány při 37°C ve zvlhčené atmosféře s 5 % CO_2 . Po 48 hod bylo médium vyměněno. 72 hod po přidání kostní dřeně bylo k buňkám přidáno čerstvé médium obsahující
30 D_3 do jamek ve čtyřnásobném opakování. Po 48 hod bylo znovu přidáno čerstvé médium s obsahem D_3 . Po dalších 48 hod bylo

médium odstraněno, buňky byly fixovány 10% formaldehydem ve fyziologickém roztoku s fosfátovým pufrům 10 min při teplotě laboratoře, a potom byly zpracovány 1 až 2 min směsí ethanol : aceton (1 : 1) a usušeny vzduchem. Buňky byly potom barveny na tartrát rezistentní kyselou fosfatázou následujícím způsobem:

Buňky byly barveny 10 až 15 min při teplotě laboratoře 50 mM acetátovým pufrům, pH 5,0 s obsahem 30 mM tartrátu sodného, 0,3 mg/ml barviva Fast Red Violet LB Salt a 0,1 mg/ml fosfátu Naftol AS-MX. Po barvení byly destičky důkladně promyty deionizovanou vodou a sušeny na vzduchu. V každé jamce byl zjišťován počet vícejaderných, pozitivně zbarvených buněk.

Test SPAV5

Materiály

- 15 1. Kuličky s aglutininem pšeničných klíčků Scintillation Proximity Beads (SPA): Amersham
2. Oktylglukopyranosid a Phorbo-12-myristát-13-acetát (PMA): Calbiochem
3. Tris-HCl, NaCl a CaCl₂: Fisher
- 20 4. Minimální živné médium (MEM): Gibco/BRL
5. Fetální bovinní sérum (FBS): Hyclone
6. MgCl₂, MnCl₂ a fenylmethylsulfonylfluorid (PMSF): SIGMA
7. Tablety koktejlu inhibitorů proteáz: Boehringer Mannheim
8. Jamky Optiplate-96: PACKARD
- 25 9. B-5 byl použit jako radioaktivně značený ligand (specifická aktivita 500 až 1000 Ci/mmol, 18,5 až 37 TBq/mmol) a B-3 (2,5 µM) byl použit pro dosažení 100% inhibice
10. Testovaná sloučenina

11. Buňky HEK293 s nadměrnou expresí integrinů $\alpha_v\beta_5$ (Simon a další, J. Biol. Chem. 272, 29380 - 29389, 1997) se kultivují v miskách 150 mm v 10% médiu FBS/MEM (Gibco/BRL)
12. Lyzační pufr: 100 mM oktylglukopyranosid, 50 mM Tris, pH 7,5, 100 mM NaCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 0,5 mM PMSF a inhibitory proteáz (1 tableta/50 ml pufr)
13. Vazebný pufr: 50 mM Tris, pH 7,5, 100 mM NaCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 a 1 mM MnCl_2
14. 50 mM oktylglukopyranosid ve vazebném pufru: pufr 50-OG

Postup

1. Lyzáty $\alpha_v\beta_5$ -buněk: Buňky HEK 293 exprimující integriny $\alpha_v\beta_5$ byly kultivovány až do dosažení konfluence. Buňky byly potom ponechány hladovět přes noc v médiu obsahujícím 0,5% FBS, a potom na ně bylo působeno 20 minut 100nM PMA. Buňky byly dvakrát promyty chladným fyziologickým roztokem s fosfátovým pufrem (4 °C) a solubilizovány v lyzačním pufru 30 min na ledu. Lyzáty byly vyčerény na centrifuze Beckman JA-20 při 20 000 x g. Koncentrace proteinů ve vyčerených lyzátech byla zjištěna pomocí mikrosoupravy BCA kit (Pierce) a vzorky byly uchovávány v alikvotech při 80 °C.
2. Předběžné zpracování kuliček SPA: 500 mg lyofilizovaných kuliček SPA bylo nejprve čtyřikrát promyto 200 ml pufru 50-OG a jednou 100 ml vazebného pufru a potom resuspendováno ve 12,5 ml vazebného pufru.
3. Příprava vazebné reakce SPAV5: Do každé testovací jamky destiček Optiplate byly postupně přidány následující látky:
 - (i) vazebný pufr pro dosažení konečného objemu 125 μl na jamku

- (ii) 3 μ l (120 μ g/jamka) předem zpracovaných kuliček zředěných 22 μ l pufru 50-OG
 - (iii) 15 μ g proteinů lyzátu $\alpha_v\beta_5$ -buněk
 - (iv) B-5 při 50 000 cpm
 - 5 (v) 25 μ l odstupňovaných koncentrací testované sloučeniny
 - (vi) každá jamka byla uzavřena přístrojem pro uzavírání destiček PACKARD a inkubována přes noc za kývání při 4 °C
- 10 4. Počítání destiček bylo prováděno na čítači PACKARD TOPCOUNT pro mikrodestičky.
5. Procento inhibice bylo vypočteno následujícím způsobem:
- A = celkový počet impulsů (vazba receptoru na B-5)
- 15 B = počet nespecifických impulsů (vazba receptoru na B-5 v přítomnosti 2,5 μ M studeného ligandu)
- C = impulsy pocházející z vazby receptoru na testovanou sloučeninu
- % inhibition = $\frac{\{(A-B)-(C-B)\}}{(A-B)} \cdot 100$
- IC₅₀ testované sloučeniny bylo vypočteno jako 50% inhibice.
- 20 Byly testovány reprezentativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu, přičemž bylo obecně zjištěno, že mají hodnoty IC₅₀ nižší než 1 μ M při testu SPAV5.

Příklad farmaceutické formulace

- 25 Jako specifické provedení orálního prostředku se formuluje 100 mg kterékoli sloučeniny podle předkládaného vynálezu s dostatečným množstvím jemně mleté laktózy pro poskytnutí

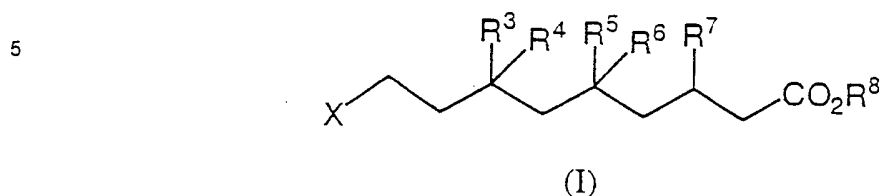
celkového množství 580 až 590 mg pro plnění tvrdých želatinových kapslí velikosti O.

I když byl vynález popsán a ilustrován, vzhledem k určitým výhodným provedením, odborníkům v oboru bude zřejmé, že mohou
5 být provedeny různé změny, modifikace a substituce, aniž by došlo k odchýlení od myšlenky a rozsahu vynálezu. Jako důsledek změn reakce léčeného savce, vážnosti onemocnění kostí způsobeného resorpcí nebo jiných indikací sloučenin podle vynálezu uváděných výše, mohou být například použity účinné dávky jiné, než jsou výše
10 uvedené. Podobně mohou být odlišné konkrétní farmakologické odezvy, které mohou také záviset na zvolené účinné sloučenině nebo na přítomnosti farmaceutických nosičů stejně jako na typu formulace a použitém způsobu podávání, přičemž všechny tyto očekávané změny a rozdíly ve výsledcích rovněž spadají do rámce předkládaného
15 vynálezu. Proto se předpokládá, že vynález bude omezen pouze rozsahem následujících nároků, a že tyto nároky budou interpretovány v rozumné šíři.

Zastupuje:

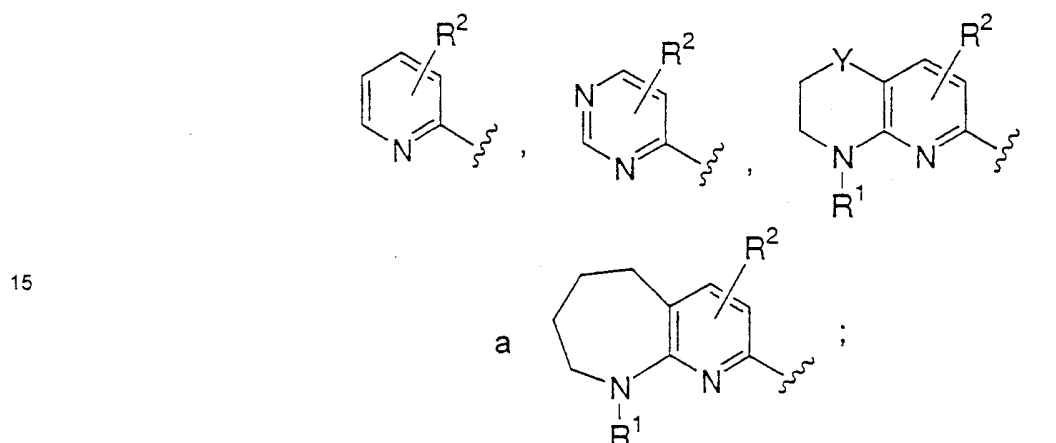
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

10 X je zvoleno ze skupiny



Y je CH₂; O; nebo NR¹;

20 každá skupina R¹ je nezávisle atom vodíku nebo C₁₋₃-alkyl a
každý atom uhlíku nearomatického kruhu je nesubstituovaný
nebo nezávisle substituovaný jedním nebo dvěma substituenty
R² a každý atom uhlíku aromatického kruhu je nesubstituovaný
nebo nezávisle substituovaný jedním substituentem R² zvoleným
25 ze skupiny:

5 halogen, C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, C₃₋₈-cykloheteroalkyl, C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloheteroalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, amino, amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-acylamino, C₁₋₃-acylamino-C₁₋₆-alkyl, (C₁₋₆-alkyl)₁₋₂-amino, C₃₋₆-cykloalkyl-C₀₋₂-amino, (C₁₋₆-alkyl)₁₋₂-amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkoxykarbonyl, C₁₋₃-alkoxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, nitro, kyano, trifluormethyl, trifluormethoxy, trifluorethoxy, C₁₋₈-alkyl-S(O)₀₋₂-aminokarbonyl, (C₁₋₈--alkyloxykarbonyl-
10 -amino, (C₁₋₈-alkyl)₁₋₂-aminokarbonyloxy, (aryl-C₁₋₃-alkyl)₁₋₂-amino, (aryl)₁₋₂-amino, aryl-C₁₋₃-alkylsulfonylamino; a C₁₋₈-alkylsufonylamino;

15 nebo dvěma substituenty R², kde tyto substituenty, jestliže jsou na stejném nearomatickém atomu uhlíku, tvoří spolu s atomem uhlíku, na který jsou navázány, karbonylovou skupinu, nebo jsou dva substituenty R², spolu s atomem uhlíku, na který jsou navázány, spojeny za vytvoření 4- nebo 6-členného nasyceného nebo nenasyceného karbocyklického kruhu;

20 R³ a R⁵ jsou každá nezávisle atom vodíku, hydroxy, nebo C₁₋₆-alkoxy;

R⁴ a R⁶ jsou každá nezávisle atom vodíku nebo C₁₋₃-alkyl; nebo R³ a R⁴ společně nebo R⁵ a R⁶ společně znamenají karbonylový kyslík, s podmínkou, že obě skupiny R³ a R⁵ neznámají
25 současně atom vodíku;

R⁷ je aryl, kde arylová skupina je zvolena ze skupiny

- (1) fenyl,
- (2) naftyl,
- (3) pyridyl,
- 30 (4) furyl,

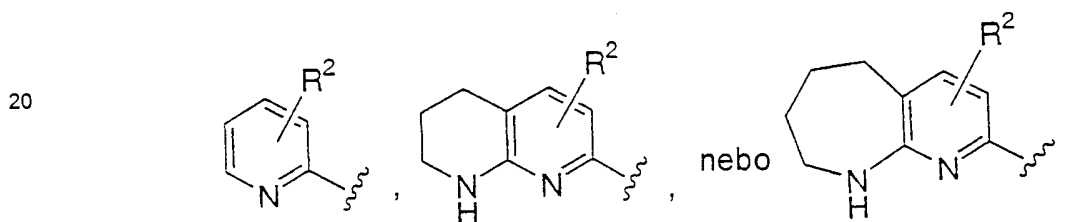
- | | | |
|----|------|---|
| | (5) | thienyl, |
| | (6) | pyrrolyl, |
| | (7) | oxazolyl, |
| | (8) | thiazolyl, |
| 5 | (9) | imidazolyl, |
| | (10) | pyrazolyl, |
| | (11) | isoxazolyl, |
| | (12) | isothiazolyl, |
| | (13) | pyrimidinyl, |
| 10 | (14) | pyrazinyl, |
| | (15) | pyridazinyl, |
| | (16) | tetrazolyl, |
| | (17) | chinolyl, |
| | (18) | isochinolyl, |
| 15 | (19) | benzimidazolyl, |
| | (20) | benzofuryl, |
| | (21) | benzothienyl, |
| | (22) | indolyl, |
| | (23) | benzthiazolyl, |
| 20 | (24) | benzoxazolyl, |
| | (25) | dihydrobenzofuryl, |
| | (26) | benzo(1,3)dioxolanyl, |
| | (27) | benzo(1,4)dioxanyl, |
| | (28) | chinazolyl, |
| 25 | (29) | chinoxalyl, a |
| | (30) | 3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalenyl; |

kde arylová skupina definovaná výše v položkách (1) až (30) je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny

30	hydroxy, hydroxy-C ₁₋₆ -alkyl, halogen, C ₁₋₈ -alkyl, C ₃₋₈ -cykloalkyl, aryl, aryl C ₁₋₃ -alkyl, amino, amino-C ₁₋₆ -alkyl, C ₁₋₃ -acylamino, C ₁₋₃ -acylamino-C ₁₋₆ -alkyl, C ₁₋₆ -alkylamino, di(C ₁₋₆)-alkylamino, C ₁₋₆ -
----	--

-alkylamino- C_{1-6} -alkyl, di(C_{1-6})-alkylamino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkylthio, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-5} -alkoxykarbonyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-5} -alkyl-karbonyloxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl, trifluormethoxy, trifluorethoxy, a nitro; nebo dva sousední substituenty spolu s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze skupiny N, O a S, kde atomy uhlíku tohoto kruhu mohou být substituovány skupinou oxo nebo C_{1-3} alkyl; s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku, a aryl je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom je substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu různý od skupiny methoxy; a R^8 je atom vodíku nebo C_{1-3} -alkyl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde X je



25 R^3 je hydroxy a R^5 je atom vodíku nebo R^5 je hydroxy a R^3 je atom vodíku, nebo R^3 a R^4 společně nebo R^5 a R^6 společně znamenají karbonylový kyslík, s podmínkou, že obě skupiny R^3 a R^5 neznamení současně atom vodíku;

R^4 a R^6 jsou každá nezávisle atom vodíku nebo methyl; a

R^2 , R^7 , a R^8 jsou jak definováno v nároku 1.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde R^7 je aryl, kde arylová skupina je zvolena ze skupiny

fenyl,
5 pyridyl,
chinolyl,
pyrimidinyl,
pyrazinyl,
pyridazinyl,
10 benzofuryl,
dihydrobenzofuryl a
3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalenyl,

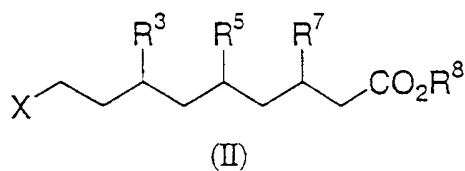
kde arylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná
jedním až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny
15 hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl,
aryl, aryl- C_{1-3} -alkyl, amino, amino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -acylamino, C_{1-3} -acylamino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkylamino, di(C_{1-6})alkylamino, C_{1-6} -
-alkylamino- C_{1-6} -alkyl, di(C_{1-6})alkylamino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy,
 C_{1-4} -alkylthio, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl,
20 -alkoxykarbonyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-5} -
-alkoxykarbonyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-5} -alkyl-
-karbonyloxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl,
trifluormethoxy, trifluorethoxy, a nitro; nebo dva sousední
substituenty spolu s atomy uhlíku, na které jsou navázány, tvoří
25 pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh
obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze skupiny N, O a S,
kde atomy uhlíku tohoto kruhu mohou být substituovány
skupinou oxo nebo C_{1-3} -alkyl; s podmínkou, že jestliže X je
5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku, a aryl
30 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na
pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde R^7 je
- chinolyl,
pyridyl, nebo
pyrimidinyl,
- nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma
substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny halogen, fenyl, C_{1-4} -
alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})alkylamino, hydroxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl,
trifluormethoxy a trifluorethoxy, s podmínkou, že jestliže X je
5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku, a R^7 je
6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na
pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy.
5. Sloučenina podle nároku 4, kde R^2 je zvolena ze skupiny
- atom vodíku,
halogen,
amino,
 C_{1-4} -alkylamino,
 C_{3-6} -cykloalkyl- C_{0-2} -alkylamino,
kyano,
 C_{1-4} -alkyl,
cyklopropyl,
aryl- C_{1-3} -alkyl,
 C_{1-4} -acylamino,
 C_{1-4} -alkoxy,
 C_{1-4} -alkylthio,
aminokarbonyl,
(C_{1-6} -alkyl) $_{1-2}$ -aminokarbonyl,
 C_{1-4} -alkoxykarbonyl,

trifluormethyl, a
trifluormethoxy.

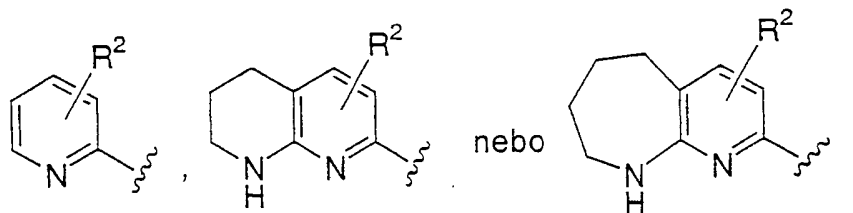
6. Sloučenina podle nároku 5, kde R^2 je zvolena ze skupiny
atom vodíku,
halogen,
amino,
 C_{1-3} -alkylamino,
 C_{3-6} -cykloalkylmethylamino,
 C_{1-4} -alkyl,
cyklopropyl,
trifluormethyl, a
trifluormethoxy.

7. Sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce (II):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde

X je



R^3 je hydroxy a R^5 je atom vodíku nebo R^5 je hydroxy a R^3 je atom vodíku, s podmínkou, že obě skupiny R^3 a R^5 nejsou současně atom vodíku;

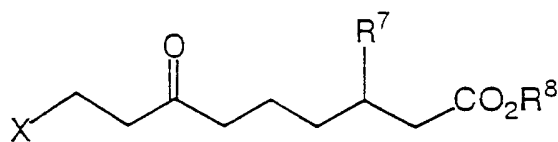
R^2 je atom vodíku, C_{1-4} -alkyl, cyklopropyl, amino, C_{1-3} -alkylamino
5 nebo cyklopropylmethylamino;

R^7 je chinolyl, pyridyl nebo pyrimidinyl, nesubstituovaný nebo
substituovaný jedním substituentem zvoleným ze skupiny C_{1-4} -
-alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})
-alkylamino, kyano, trifluormethyl a trifluormethoxy, s
10 podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl,
 R^2 je atom vodíku a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom
substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od
skupiny methoxy; a

R^8 je atom vodíku nebo C_{1-3} -alkyl.

15

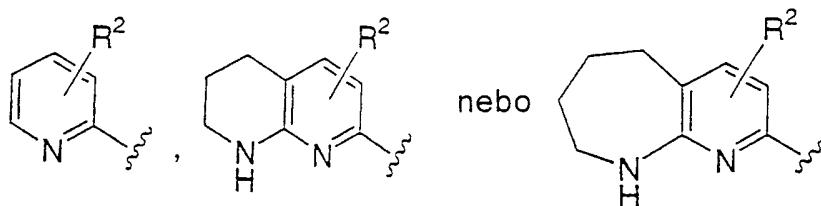
8. Sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce (III)



(III)

20

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde X je



25

9. Sloučenina podle nároku 8, kde je R^7 je aryl, kde arylová skupina je zvolena ze skupiny

fenyl,
pyridyl,
5 chinolyl,
pyrimidinyl,
pyrazinyl,
pyridazinyl,
benzofuryl,
10 dihydrobenzofuryl a
3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalenyl,

kde arylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, 15 aryl, aryl- C_{1-3} -alkyl, amino, amino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -acylamino, C_{1-3} -acylamino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkylamino, di(C_{1-6})alkylamino, C_{1-6} -alkylamino- C_{1-6} -alkyl, di(C_{1-6})alkylamino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkylthio, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, 20 -alkoxykarbonyl, C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-5} -alkyl-karbonyloxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl, trifluormethoxy, trifluorethoxy, a nitro; nebo dva sousední substituenty spolu s atomy uhlíku, na které jsou navázány, tvoří pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh 25 obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze skupiny N, O a S, kde atomy uhlíku tohoto kruhu mohou být substituovány skupinou oxo nebo C_{1-3} -alkyl; s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku, a aryl je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy.

30

10. Sloučenina podle nároku 9, kde R^7 je

chinolyl,
pyridyl nebo
pyrimidinyl,

5 nesubstituovaný nebo substituovaný jedním až dvěma
substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny halogen, fenyl, C_{1-4} -
-alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-}
3)-alkylamino, hydroxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl,
trifluormethoxy a trifluorethoxy, s podmínkou, že jestliže X je
10 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku a R^7 je
6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na
pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy.

11. Sloučenina podle nároku 10, kde skupina R^2 je zvolena ze
15 skupiny

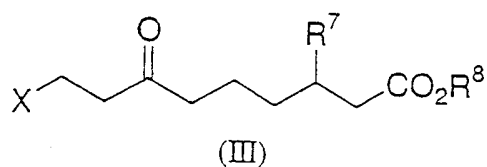
atom vodíku,
halogen,
amino,
 C_{1-4} -alkylamino,
20 C_{3-6} -cykloalkyl- C_{0-2} -alkylamino,
kyano,
 C_{1-4} -alkyl,
cyklopropyl,
aryl- C_{1-3} -alkyl,
25 C_{1-4} -acylamino,
 C_{1-4} -alkoxy,
 C_{1-4} -alkylthio,
aminokarbonyl,
(C_{1-6} -alkyl) $_{1-2}$ -aminokarbonyl,
30 C_{1-4} -alkoxykarbonyl,

trifluormethyl, a
trifluoromethoxy.

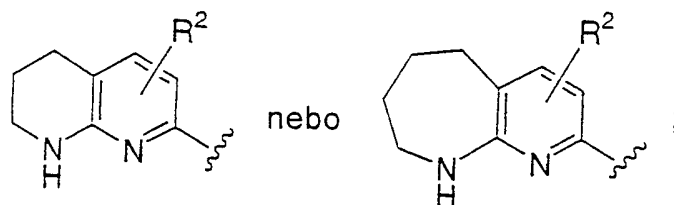
12. Sloučenina podle nároku 11, kde skupina R^2 je zvolena ze skupiny

atom vodíku,
halogen,
amino,
 C_{1-3} -alkylamino,
 C_{3-6} -cykloalkylmethylamino,
 C_{1-4} -alkyl,
cyklopropyl,
trifluormethyl, a
trifluoromethoxy.

13. Sloučenina podle nároku 8 obecného vzorce (III)



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde X je

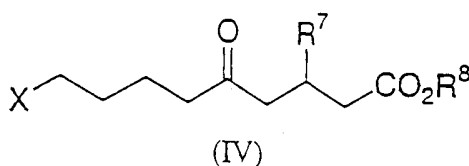


R^2 je atom vodíku, C_{1-4} -alkyl nebo cyklopropyl;

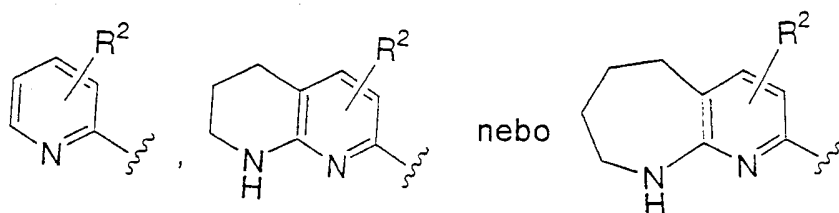
R^7 je chinolyl, pyridyl nebo pyrimidinyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním substituentem zvoleným ze skupiny C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})-alkylamino, kyano, trifluormethyl a trifluormethoxy, s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy; a

R^8 je atom vodíku nebo C_{1-3} -alkyl.

14. Sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce (IV):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde X je



15. Sloučenina podle nároku 14, kde R^7 je aryl, kde arylová skupina je zvolena ze skupiny

fenyl,

pyridyl,
 chinolyl,
 pyrimidinyl,
 pyrazinyl,
 5 pyridazinyl,
 pyrazolyl,
 benzofuryl,
 dihydrobenzofuryl a
 3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalenyl,

10 kde arylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná
 jedním až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny
 hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, halogen, C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl,
 aryl, aryl-C₁₋₃-alkyl, amino, amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-acylamino, C₁₋₃-
 acylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylamino, di(C₁₋₆)alkylamino, C₁₋₆-
 15 -alkylamino-C₁₋₆-alkyl, di(C₁₋₆)alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkoxy,
 C₁₋₄-alkylthio, C₁₋₄-alkylsulfinyl, C₁₋₄-alkylsulfonyl, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₆-
 -alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₅-
 -alkoxykarbonyl, C₁₋₃-alkoxykarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₅-alkyl-
 -karbonyloxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl,
 20 trifluormethoxy, trifluorethoxy, a nitro; nebo dva sousední
 substituenty spolu s atomy uhlíku, na které jsou navázány, tvoří
 pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasyčený kruh
 obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze skupiny N, O a S,
 kde atomy uhlíku tohoto kruhu mohou být substituovány
 25 skupinou oxo nebo C₁₋₃-alkyl; s podmínkou, že jestliže X je
 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl, R² je atom vodíku a aryl je
 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na
 pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy.

30 16. Sloučenina podle nároku 15, kde skupina R⁷ je
 chinolyl,

pyridyl nebo
pyrimidinyl,

nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma
substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny halogen, fenylyl, C₁₋₄-
5 -alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl, C₁₋₃-alkoxy, amino, C₁₋₃-alkylamino, di(C₁₋₃-
-alkylamino, hydroxy, kyano, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl,
trifluormethoxy a trifluorethoxy, s podmínkou, že jestliže X je
5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl, R² je atom vodíku a R⁷ je
6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na
10 pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy.

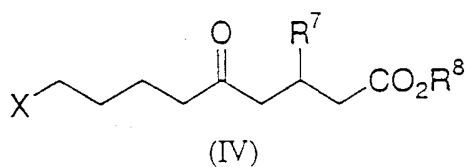
17. Sloučenina podle nároku 16, kde skupina R² je zvolena ze
skupiny

atom vodíku,
15 halogen,
amino,
C₁₋₄-alkylamino,
C₃₋₆-cykloalkyl-C₀₋₂-alkylamino,
kyano,
20 C₁₋₄-alkyl,
cyklopropyl,
aryl-C₁₋₃-alkyl,
C₁₋₄-acylamino,
C₁₋₄-alkoxy,
25 C₁₋₄-alkylthio,
aminokarbonyl,
(C₁₋₆-alkyl)₁₋₂-aminokarbonyl,
C₁₋₄-alkoxykarbonyl,
trifluormethyl, a
30 trifluormethoxy.

18. Sloučenina podle nároku 17, kde skupina R^2 je zvolena ze skupiny

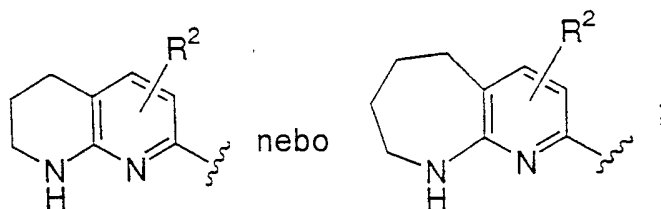
atom vodíku,
halogen,
amino,
 C_{1-3} -alkylamino,
 C_{3-6} -cykloalkylmethylamino,
 C_{1-4} -alkyl,
cyklopropyl,
trifluormethyl, a
trifluormethoxy.

19. Sloučenina podle nároku 14 obecného vzorce (IV):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde

X je:



R^2 je atom vodíku, C_{1-4} -alkyl nebo cyklopropyl;

- R^7 je chinolyl, pyridyl nebo pyrimidinyl, nesubstitovaný nebo substituovaný jedním substituentem zvoleným ze skupiny C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoxy, amino, C_{1-3} -alkylamino, di(C_{1-3})-alkylamino, kyano, trifluormethyl nebo trifluormethoxy, s podmínkou, že jestliže X je 5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl, R^2 je atom vodíku, a R^7 je 6-substituovaný-pyridin-3-yl, potom substituent v poloze 6 na pyridin-3-ylovém kruhu je různý od skupiny methoxy; a
- R^8 je atom vodíku nebo C_{1-3} -alkyl.

10

20. Sloučenina podle nároku 3 zvolená ze skupiny

- kyselina 3-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(R)-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 20 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(S)-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
- 10 -hydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
- 20 -[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
10 -[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
20 -tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-
-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-
-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(S)-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
10 -[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
20 -naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(S)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
10 -pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
20 -hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-
-nonanová;
- kyselina 3(R)-9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-
-nonanová;
- 25 kyselina 3(S)-9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-
-nonanová;
- kyselina 9-(2-amino-3,5-dimethylpyridin-6-yl)-3-(2-methoxypyrimidin-5-
-yl)-5-oxononanová;

kyselina 9-(2,4-diaminopyrimidin-6-yl)-3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-
-oxononanová;

kyselina 3-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-
-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(S)-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(S)-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(R)-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-
-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-
-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-
10 -(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(R)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
20 -naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(R)-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido [2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetra-
- 10 -hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetrahydro-
- 20 -[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-tetra-
- 10 -hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
- 20 -tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(R)-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
21. Sloučenina podle nároku 20 zvolená ze skupiny
- kyselina 3(R)-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 10 kyselina 3(S)-(pyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
- 15 -[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 20 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
- 25 -tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-hydroxy-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3(S)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-
-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-
-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(R)-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(R)-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-terc-butylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
10 -naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 3(S)-(chinoxalin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)-
20 -nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

5 kyselina 3(R)-9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-
-nonanová;

kyselina 3(S)-9-(6-methylaminopyridin-2-yl)-5-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)-
-nonanová;

10 kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-
-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;

15 kyselina 3(S)-(pyrazin-2-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-
-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

20 kyselina 3(S)-(2-methylpyrazin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(R)-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(6-methoxypyridazin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

25 kyselina 3(R)-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(R)-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(3,4-dihydro-2H-1,4-dioxa-5-azanaftalen-7-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-
10 -naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(benzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(S)-(5-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-5H-
20 -pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-brom-5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 5 kyselina 3(R)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 10 kyselina 3(R)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(chinolin-3-yl)-5-oxo-9-(3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 15 kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-7,7-dimethyl-9-(5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
20 -tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(R)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- 25 kyselina 3(R)-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
- kyselina 3(S)-(2-dimethylaminopyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
-hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

22. Sloučenina podle nároku 21 zvolená ze skupiny:

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
5 -naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
-tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
-naftyridin-2-yl)nonanová;

10 kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
-5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová; a

kyselina 3(S)-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetra-
15 -hydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

23. Sloučenina podle nároku 22, kterou je

kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]-
20 -naftyridin-2-yl)nonanová;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

24. Sloučenina podle nároku 22, kterou je

kyselina 3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahydro-
25 -5H-pyrido[2,3-b]azepin-2-yl)nonanová;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

25. Sloučenina podle nároku 22, kterou je
 kyselina 3(S)-(2-methylpyrimidin-5-yl)-5-oxo-9-(3-cyklopropyl-5,6,7,8-
 -tetrahydro[1,8]naftyridin-2-yl)nonanová;
 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
- 5
26. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
 ž e obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky
 přijatelný nosič.
- 10 27. Prostředek podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
 ž e dále obsahuje účinnou složku zvolenou ze skupiny
- a) organický bisfosfonát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl
 nebo ester,
 - b) modulátor estrogenových receptorů,
 - 15 c) modulátor androgenových receptorů,
 - d) cytotoxický/antiproliferační prostředek,
 - e) inhibitor metaloproteinázy matrice,
 - f) inhibitor růstových faktorů odvozených z epidermis, fibroblastů
 nebo destiček,
 - 20 g) inhibitor VEGF,
 - h) protilátka proti růstovému faktoru nebo receptoru růstového
 faktoru,
 - i) inhibitor Flk-1/KDR, Flt-1, Tck/Tie-2 nebo Tie-1,
 - j) inhibitor kathepsinu K,
 - 25 k) látka zvyšující sekreci růstového hormonu,
 - l) inhibitor osteoklastové protonové ATPázy,

- m) inhibitor urokinázového plasminogenového aktivátoru,
n) fúzní protein protilátka - interleukin-2 specifický pro tumor
o) inhibitor HMG-CoA reduktázy, a
p) inhibitor farnesyltransferázy nebo geranylgeranyltransferázy
5 nebo duální inhibitor farnesyl/geranylgeranyltransferázy;
a jejich směsi.
28. Prostředek podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e účinná složka je zvolena ze skupiny zahrnující:
- 10 a) organický bisfosfonát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl
nebo ester,
b) modulátor estrogenových receptorů,
c) modulátor androgenových receptorů,
d) inhibitor kathepsinu K,
15 e) inhibitor HMG-CoA reduktázy, a
f) inhibitor protonové ATPázy osteoklastů;
a jejich směsí.
29. Prostředek podle nároku 28, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
20 ž e organickým bisfosfonátem nebo jeho farmaceuticky
přijatelnou solí nebo esterem je trihydrát monosodné soli
alendronátu.
30. Způsob vyvolání antagonizačního účinku na α_v integrinový
25 receptor u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání
terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1
savci.

31. Způsob podle nároku 30, kde antagonistický účinek na α_v integrinový receptor je antagonistický účinek na $\alpha_v\beta_3$.
- 5 32. Způsob podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e $\alpha_v\beta_3$ antagonistický účinek je zvolen ze skupiny inhibice
kostní resorpce, restenóza, angiogeneze, diabetická retinopatie,
makulární degenerace, zánět, zánětlivá artritida, virové
onemocnění, rakovina a metastatický růst tumorů.
- 10 33. Způsob podle nároku 32, kde $\alpha_v\beta_3$ antagonistický účinek je
inhibice kostní resorpce.
- 15 34. Způsob léčení nebo prevence osteoporózy u savce v případě
potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného
množství sloučeniny podle nároku 1 savci.
- 20 35. Způsob vyvolání antagonistického účinku na α_v integrinový
receptor u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání
terapeuticky účinného množství prostředku podle nároku 26
savci.
- 25 36. Způsob léčení nebo prevence stavu podmíněného
antagonismem k α_v integrinovému receptoru u savce v případě
potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného
množství prostředku podle nároku 26 savci.

37. Způsob inhibice kostní resorpce u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství prostředku podle nároku 26 savci.
- 5 38. Způsob inhibice kostní resorpce u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství prostředku podle nároku 28 savci.
- 10 39. Způsob léčení nebo prevence osteoporózy u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství prostředku podle nároku 26 savci.
- 15 40. Způsob léčení růstu tumorů u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství prostředku podle nároku 26 savci.
41. Způsob léčení růstu tumorů u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci v kombinaci s radiační terapií.

20

Zastupuje: