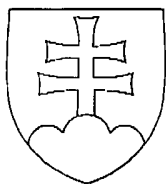


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 24.06.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 93/07746
(32) Dátum priority: 25.06.93
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 04.09.96
(86) Číslo PCT: PCT/FR94/00763, 24.06.94

(21) Číslo dokumentu:

1553-95

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

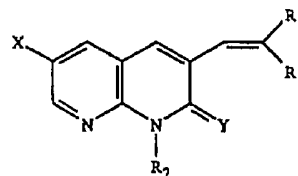
C 07D 471/02
A 61K 31/495

(71) Prihlasovateľ: LABORATOIRES UPSA, Agen, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Bru-Magniez Nicole, Paris, FR;
Launay Michele Ing., Rueil Malmaison, FR;
Teulon Jean-Marie, La Celle Saint Cloud, FR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Naftyridinové deriváty, spôsob ich prípravy a farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny**

(57) Anotácia:
Naftylové deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom X znamená atóm vodíka alebo halogénu, Y je atóm kyslíka, síry alebo skupina NH a R, R₁ a R₂ majú rad špecifických významov uvedených v opise a ich adičné soli, ktoré sú vhodné na terapeutické použitie, hlavne ako lieky s antiproliferačnými schopnosťami. Tieto látky je možné použiť na účinné liečenie rakoviny, psoriázy, aterosklerózy, restenózných stavov alebo iných patologických stavov spôsobených proliferáciou buniek. Je tiež opísaný spôsob prípravy uvedených zlúčenín a farmaceutické prostriedky s ich obsahom.



(I)

NAFTYRIDÍNÓVÉ DERIVÁTY, SPÔSOB ICH PRÍPRAVY A FARMACEUTICKÉ PROSTRIEDKY OBSAHUJÚCE TIETO ZLÚČENINY

Oblasť techniky

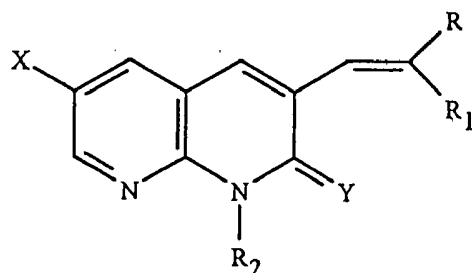
Vynález sa týka nových naftyridínových derivátov ďalej uvedeného všeobecného vzorca I a ich adičných solí, najmä farmaceuticky prijateľných adičných solí.

Tieto zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré prejavujú antiproliferačné vlastnosti, je možné použiť na liečenie rakoviny, psoriázy, aterosklerózy, restenózných stavov a iných ďalších patologických stavov, ku ktorým dochádza v dôsledku proliferácie buniek u cicavcov a najmä u ľudí.

Vynález sa rovnako týka spôsobu prípravy uvedených látok a použitia týchto nových zlúčenín pri príprave terapeutických prostriedkov.

Podstata vynálezu

Podstatu uvedeného vynálezu tvoria naftyridínové deriváty všeobecného vzorca I:



(I)

v ktorom:

X znamená:

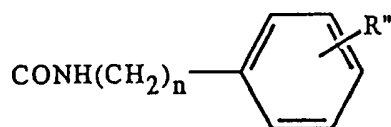
- atóm vodíka, alebo
- atóm halogénu,

Y znamená:

- atóm kyslíka,
- atóm síry, alebo
- skupinu NH,

R_1 a R_2 predstavujú nie súčasne:

- atóm vodíka,
- skupina CN,
- skupinu COOR', v ktorej R' znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- skupinu CONH₂,
- skupinu



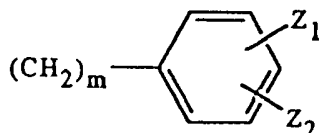
v ktorej n znamená celé číslo od 0 do 5 a R'' znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo nižšiu alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

- skupinu NO₂,
- pyridínový kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný atómom halogénu, alebo
- tiazolový kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný nižšou alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

alebo R a R_1 spoločne tvoria indolín-2-ón, a

R_2 znamená:

- nižšiu alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- nižšiu cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, alebo
- skupinu



v ktorej m znamená celé číslo od 0 do 5 a

Z_1 a Z_2 znamenajú nezávisle:

- atóm vodíka,
- nižšiu alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- atóm halogénu,
- trifluórmetylovú skupinu,
- skupinu OH,
- nižšiu O-alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- nižšiu S-alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- skupinu NO_2 ,
- skupinu NH_2 , alebo
- skupinu CN.

V ďalej uvedenom popise a v patentových nárokoch sa termínom nižšia alkylová skupina mieni lineárny alebo rozvetvený uhľovodíkový reťazec obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka. Touto nižšou alkylovou skupinou je napríklad metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, izobutylová skupina, terc. butylová skupina, pentylová skupina, izopentylová skupina, hexylová skupina alebo izohexylová skupina.

Vyššie uvedenou cykloalkylovou skupinou obsahujúcou 3 až 7 atómov uhlíka sa v tomto popise a v patentových nárokoch mieni nasýtená cyklická uhľovodíková skupina, vo výhodnom vyhotovení je to cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo cykloheptylová skupina.

Halogénom sa v tomto popise a v patentových nárokoch mieni atóm chlóru, brómu, jódu alebo fluóru.

V popise uvedeného vynálezu sú použité nasledujúce skratky, ktoré znamenajú:

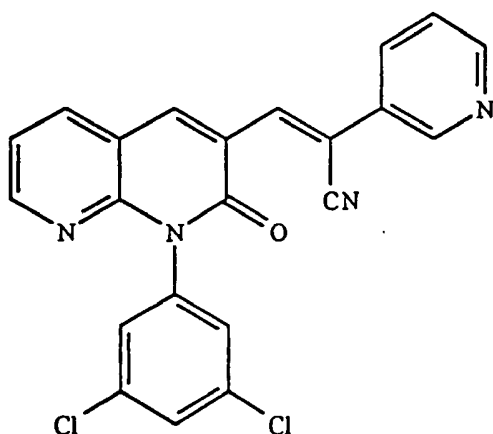
Phe: fenyl,
i-Pr: izopropyl (1-metyletyl),
Bn: benzyl,

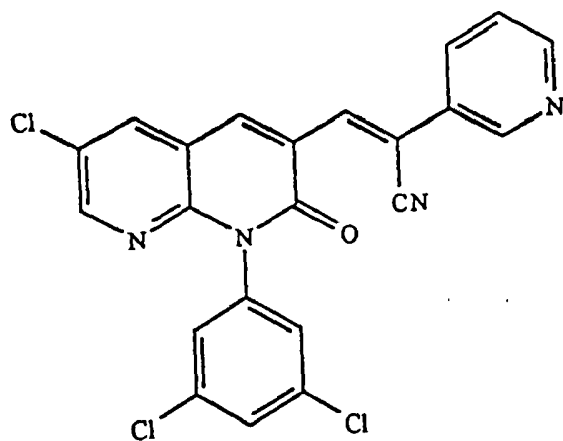
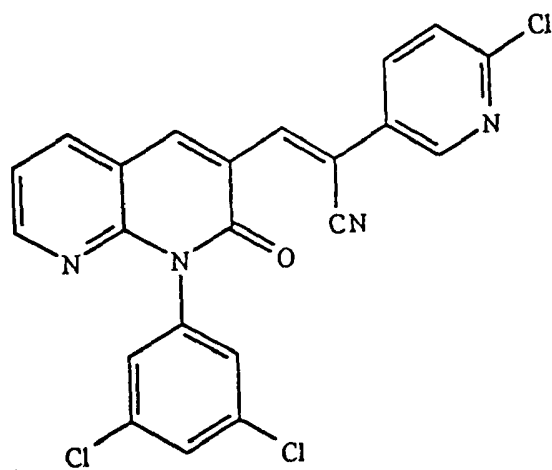
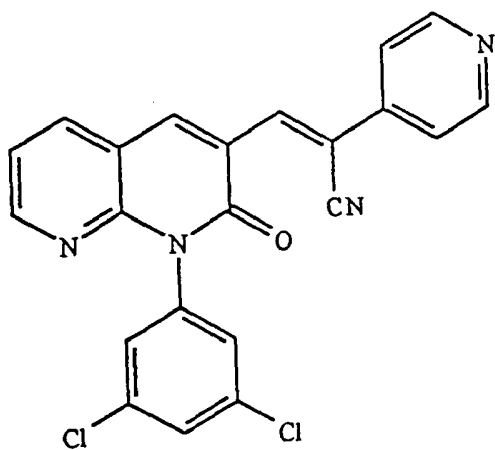
Py: pyridil,
Thz: tiazol.

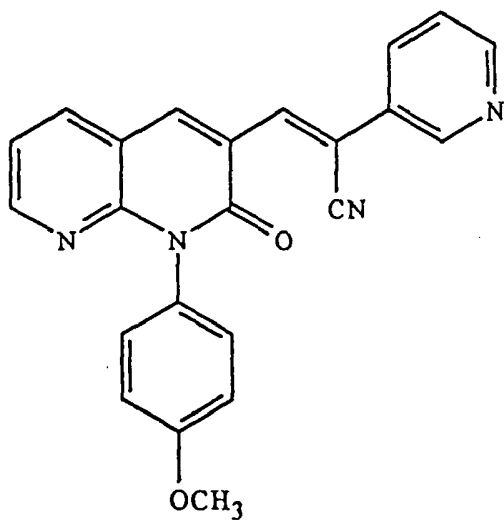
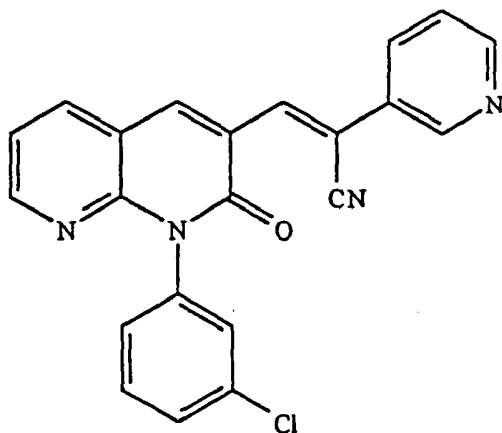
Do rozsahu výhodných zlúčenín podľa uvedeného vynálezu patria tiež zlúčeniny vyššie uvedeného všeobecného vzorca I, u ktorých je splnená prinajmenšom jedna z nasledujúcich podmienok:

- X znamená atóm vodíka,
- X znamená atóm chlóru,
- Y znamená atóm kyslíka,
- R znamená pyridín,
- R. znamená chlórpyridín,
- R₁ znamená skupinu CN,
- R₁ znamená 3,5-dichlórfenylovú skupinu,
- R₁ znamená 4-metoxyfenylovú skupinu a
- R₁ znamená 3-chlórfenylovú skupinu.

Najmä výhodnými zlúčeninami podľa uvedeného vynálezu sú zlúčeniny nasledujúcich vzorcov:

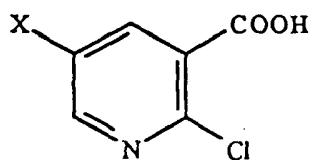






Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa uvedeného vynálezu je možné pripraviť nasledujúcim spôsobom.

Pri vykonávaní reakcie 2-chlórnikotínovej kyseliny všeobecného vzorca II:

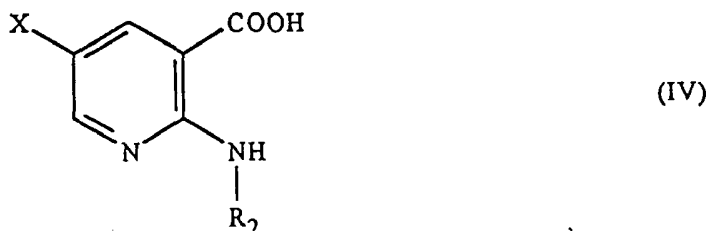


(II)

v ktorom X má rovnaký význam ako bolo uvedené hore, alebo niektorého z esterov tejto kyseliny s aminorom všeobecného vzorca III:

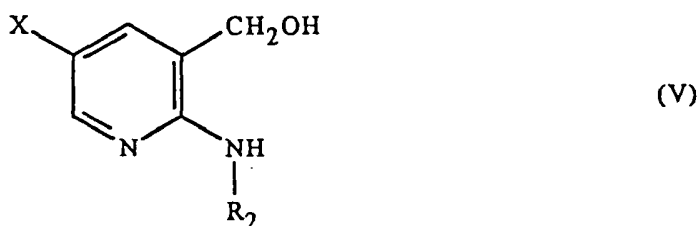


v ktorom má R_2 rovnaký význam ako bolo uvedené hore, pri ktorej sa zahrieva reakčná zmes a reakcia sa vykonáva bez použitia rozpúšťadla alebo s použitím rozpúšťadla, ako je napríklad toluén alebo xylén alebo alkohol, sa získa 2-aminonikotínová kyselina všeobecného vzorca IV:



v ktorom X a R_2 majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore, alebo niektorý z esterov tejto kyseliny, pričom sa použijú metódy bežne známe z doterajšieho stavu techniky, pozri napríklad patent Spojených štátov amerických č. 3 415 834 alebo C. Hoffmann, A. Faure, Bull. Soc. Chim. France 1966, 2316.

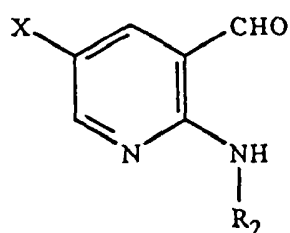
Redukciou tejto kyseliny všeobecného vzorca IV alebo niektorého z esterov tejto kyseliny, ako je napríklad metylester alebo etylester, s pomocou bežného redukčného činidla, ako je napríklad lítiumalumíniumhydrid, v organickom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo etyléter, sa získa alkohol všeobecného vzorca V:



v ktorom X a R_2 majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore.

V prípade, že R_2 má naviazaný substituent senzitivny na určité redukčné činidlá, ako je napríklad nitroskupina alebo kyanoskupina, potom sa redukčné činidlo zvolené na vyhotovenie redukcie tohto esteru vyberie takým spôsobom, aby neovplyvňovalo nepriaznivým spôsobom tento substituent, napríklad lítiumborohydrid pripravený in situ z borohydridu draselného a chloridu lítneho v tetrahydrofuráne alebo alternatívne borohydrid sodný v dioxáne.

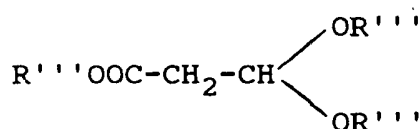
Oxidáciou alkoholu všeobecného vzorca V s pomocou mierneho oxidačného činidla, ako je napríklad oxid manganičitý MnO_2 , v organickom rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán, chloroform, toluén alebo xylén, pri teplote v rozmedzí od 20 °C do 80 °C, sa získa nikotínaldehyd všeobecného vzorca VI.



(VI)

v ktorom X a R_2 majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore.

Reakciou tohto aldehydu všeobecného vzorca VI s alkyldialkoxypropionátom všeobecného vzorca VII:



(VII)

v ktorom:

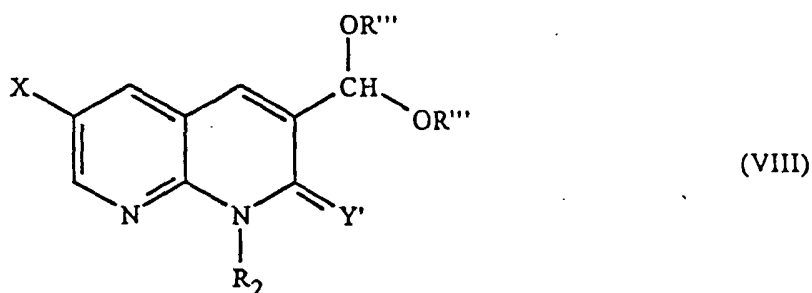
R''' predstavuje nižšiu alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, v optimálnom prípade metylovú skupinu, alebo alternatívne s dialkoxypropionitrilom všeobecného vzorca

VII':



v ktorom R''' má rovnaký význam ako bolo definované u všeobecného vzorca VII,

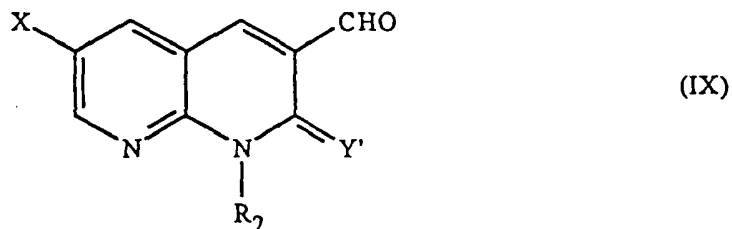
v tetrahydrofuráne, v prítomnosti alkoholátu sodného alebo alkoholátu draselného, sa pripraví derivát všeobecného vzorca VIII:



v ktorom:

X, R₂ a R''' majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore, a Y' znamená atóm kyslíka v prípade, že táto reakcia bola vykonaná so zlúčeninou všeobecného vzorca VII, alebo NH skupinu v prípade, že táto reakcia bola vykonaná so zlúčeninou všeobecného vzorca VII'.

Takto získaný dialkylacetalový derivát všeobecného vzorca VIII sa potom hydrolyzuje, napríklad reakciou s chlorovodíkovou kyselinou, v rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán, čím sa získa aldehyd všeobecného vzorca IX:

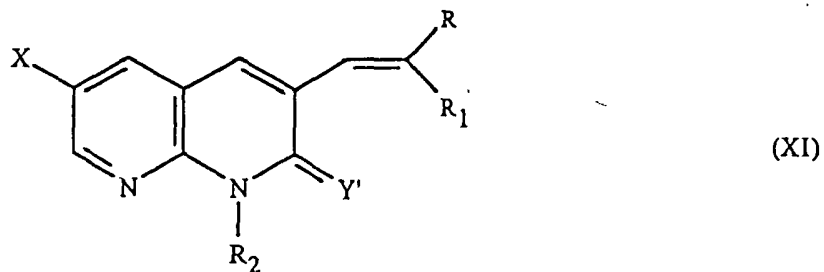


v ktorom X, R₂ a Y' majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore.

Reakciou tohto aldehydu všeobecného vzorca IX s aktivovaným metylénom všeobecného vzorca X:



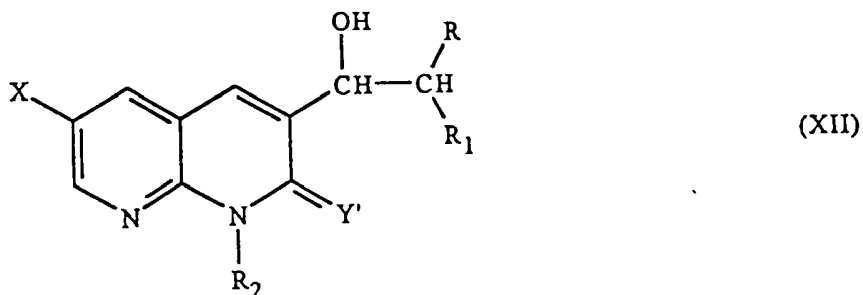
v ktorom majú R a R₁ rovnaký význam ako bolo uvedené u všeobecného vzorca I, ktorá sa vykoná bežnými metódami známymi z doterajšieho stavu techniky, ako je napríklad Knoevenagelova reakcia, napríklad zahrievaním alkoholu, ako je metanol alebo etanol, v prítomnosti piperidínu, alkoholátu sodného alebo draselného alebo uhličitanu sodného alebo draselného, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XI:



v ktorom majú X, R, R₁, Y' a R₂ rovnaký význam ako bolo uvedené hore.

Tieto deriváty všeobecného vzorca XI predstavujú deriváty všeobecného vzorca I, pričom spracovaním týchto derivátov všeobecného vzorca XI, v ktorom Y' znamená atóm kyslíka, s P_4S_{10} v xyléne zahrievaním pri teplote varu pod spätným chladičom sa získajú deriváty všeobecného vzorca I, v ktorých Y znamená atóm síry. Deriváty všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 predstavuje nitroskupinu, je možné redukovať na deriváty, v ktorých R_2 predstavuje aminoskupinu.

V určitých prípadoch vznikne reakciou aldehydu všeobecného vzorca IX s nitrilovou zlúčeninou všeobecného vzorca X hydroxylovaná zlúčenina všeobecného vzorca XII:



v ktorej X, R, R_1 , Y' a R_2 majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore,
namiesto priameho vzniku vyššie uvedenej etylenickej zlúčeniny všeobecného vzorca XI.

V tomto prípade je možné deriváty všeobecného vzorca XII dehydratovať na zlúčeniny všeobecného vzorca XI, čo sa vykoná s pomocou bežne známych metód podľa doterajšieho stavu techniky, napríklad reakciou s anhydridom kyseliny trifluóroctovej a s kyselinou trifluóroctovou alebo alternatívne reakciou s paratoluénsulfónovou kyselinou v rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán alebo chloroform, alebo rovnako toluén alebo xylén, pri teplote v rozmedzí od 20 °C do 130 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa uvedeného vynálezu,

ktoré boli definované vyššie a ich adičné soli, najmä farmaceuticky prijateľné adičné soli, prejavujú veľmi dobrú antiproliferačnú účinnosť.

Tieto vlastnosti uvedených zlúčenín znamenajú, že je možné tieto zlúčeniny vyššie uvedeného všeobecného vzorca I a ich adičné soli použiť pre terapeutické účely, pričom do rozsahu uvedeného vynálezu rovnako patrí použitie týchto látok všeobecného vzorca I, ktoré boli definované vyššie a ich adičné soli, hlavne farmaceuticky prijateľné soli, ako lieky.

Tieto adičné soli niektorých zlúčenín všeobecného vzorca I podľa uvedeného vynálezu je možné získať reakciou týchto zlúčenín s minerálnymi alebo organickými kyselinami, pričom sa použijú metódy bežne známe z doterajšieho stavu techniky. Medzi tieto kyseliny, ktoré je možné použiť pre vyššie uvedené účely, je možné zariadiť kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu bromovodíkovú, kyselinu sírovú, kyselinu fosforečnú, kyselinu toluén-4-sulfónovú, kyselinu metánsulfónovú, kyselinu cyklohexylsulfámovú, kyselinu šťavelovú, kyselinu jantárovú, kyselinu mravčiu, kyselinu fumarovú, kyselinu maleinovou, kyselinu citrónovú, kyselinu asparágovú, kyselinu škoricovú, kyselinu mliečnu, kyselinu glutamovú, kyselinu N-acetylasparágovú, kyselinu N-acetylglutamovú, kyselinu askorbovú, kyselinu jablčnú, kyselinu benzoovú, kyselinu nikotínovú a kyselinu octovú.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje farmaceuticky účinné množstvo prinajmenšom jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorá bola definovaná vyššie alebo prinajmenšom jednej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli odvodennej od tejto zlúčeniny, pričom táto látka môže byť alebo nemusí byť vpravená do farmaceuticky prijateľnej pomocnej látky, vehikula alebo nosičovej látky.

Tieto farmaceutické prostriedky podľa uvedeného vynálezu je možné podávať bukálnym, rektálnym, parenterálnym alebo

transdermálnym spôsobom alebo je možné tieto prostriedky aplikovať do očí.

Tieto vyššie uvedené prostriedky môžu byť v pevnej forme alebo v kvapalnej forme, pričom môžu byť vo forme farmaceutických prostriedkov bežne používaných v ľudskej medicíne, ako sú napríklad jednoduché alebo povlečené tabletky, želatínové kapsule, granule, čapíky, prípravky určené pre injekcie, transdermálne systémy a očné tekuté liekové formy (lotióny). Tieto prostriedky sa pripravujú bežnými metódami známymi a používanými podľa doterajšieho stavu techniky. Účinnú zložku, ktorou je farmaceuticky účinné množstvo prinajmenšom jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorá bola definovaná vyššie, alebo prinajmenšom jednej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli odvodennej od tejto zlúčeniny, je možné kombinovať s pomocnými látkami, ktoré sa bežne používajú pri príprave týchto farmaceutických prostriedkov, ako je napríklad mastenec, arabská guma, laktóza, škrob, stearát horečnatý, polyvidón, celulóзовé deriváty, kakaové maslo, polosyntetické glyceridy, vodné alebo nevodné vehikulum, tukové materiály živočíšneho alebo prírodného pôvodu, glykoly, rôzne zmáčacie činidlá, dispergačné alebo emulgačné látky, silikónové gely, rôzne polyméry alebo kopolyméry, konzervačné prísady, vonné prísady a farbivá.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovnako patria farmaceutické prostriedky, ktoré majú antiproliferačnú účinnosť, ktoré sú najmä vhodné na liečenie najrôznejších patologických stavov spôsobených proliferáciou buniek, ktorých podstata spočíva v tom, že obsahujú farmaceuticky účinné množstvo prinajmenšom jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I, definovanej vyššie alebo prinajmenšom jednej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli odvodennej od tejto zlúčeniny, ktorá môže byť alebo nemusí byť vpravená alebo kombinovaná s farmaceuticky prijateľnou pomocnou látkou, vehikulom alebo nosičovou látkou.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovnako patrí postup prípravy farmaceutického prostriedku, ktorého podstata spočíva v tom, že

sa vpraví alebo kombinuje farmaceuticky účinné množstvo prinajmenšom jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorá bola definovaná vyššie, alebo prinajmenšom jednej farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny, s farmaceuticky prijateľnou pomocnou látkou, vehikulom alebo nosičovou látkou. Podľa jedného vyhotovenia sa týmto spôsobom pripraví farmaceutický prostriedok s antiproliferačnou účinnosťou, ktorý je hlavne vhodný na účinné liečenie rakoviny, psoriázy, aterosklerózy, restenóznych stavov alebo iných patologických stavov spôsobených proliferáciou buniek.

Podľa jedného variantu tohto postupu sa pripraví farmaceutický prostriedok vo forme želatínovej kapsule alebo vo forme tabletky, ktoré obsahujú 1 miligram až 1 000 miligramov účinnej zložky, alebo vo forme injikovateľného prípravku, ktorý obsahuje 0,1 až 500 miligramov účinnej látky. Rovnako je možné týmto spôsobom pripraviť také prostriedky, ako sú čapíky, masti, krémy, želé alebo aerosolové prípravky.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovnako patrí spôsob terapeutického liečenia cicavcov, ktorého podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi podáva terapeuticky účinné množstvo prinajmenšom jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorá bola definovaná vyššie, alebo prinajmenšom jednej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli. Podľa jedného variantu tejto liečebnej metódy sa zlúčenina všeobecného vzorca I, buď samotná alebo v kombinácii s farmaceuticky prijateľnou pomocnou látkou, formuluje do formy želatínovej kapsule alebo tabletky, ktorá obsahuje 1 miligram až 1 000 miligramov účinnej zložky, pre orálne podávanie, alebo do formy injikovateľného prípravku, ktorý obsahuje 0,1 miligramu až 500 miligramov účinnej látky, alebo do formy čípku, masti, krému, želé, aerosolového prípravku alebo očného lotiónu.

Pri použití týchto terapeutických látok alebo prostriedkov pri liečení ľudí alebo zvierat je možné tieto vyššie uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré boli definované vyššie, a ich soli podávať ako také alebo v kombinácii s fyziologicky

prijateľnou pomocnou látkou v ľubovoľnej forme, najmä vo forme želatínovej kapsule alebo tabletky v prípade perorálneho podávania alebo vo forme injikovateľného roztoku v prípade parenterálneho podávania. Okrem toho je možné odporučiť i ďalšie formy vhodné na podávanie, ako sú napríklad čapíky, masti, krémy, želé, aerosolové prostriedky alebo očné lotióny.

Na konci príkladovej časti sú uvedené farmakologické testy, pričom z týchto testov je zrejmé, že zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu je možné podávať ako terapeutické látky s vyššie uvedenými indikáciami na liečenie ľudí ako perorálne vo forme tabletiiek alebo želatínových kapsúl, ktoré obsahujú 1 miligram až 1 000 miligramov účinnej látky, tak parenterálne vo forme injikovateľných prípravkov, ktoré obsahujú 0,1 miligramu až 500 miligramov účinnej látky, pričom tieto prostriedky je možné podávať dospelým s priemernou hmotnosťou v rozmedzí od 60 do 70 kilogramov vo forme jednej alebo viacerých denných dávok.

V prípade použitia týchto látok ako terapeutických prostriedkov pre zvieratá je možné použiť denné dávky, ktoré sa zvyčajne pohybujú v rozmedzí od 0,1 miligramu do 100 miligramov účinnej látky na kilogram.

Ďalšie výhody a znaky uvedeného vynálezu budú zrejmé z nasledujúceho popisu a z konkrétnych príkladov vyhotovenia.

Príklady vyhotovenia vynálezu

Zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu, ich postup prípravy a použitia a farmakologické účinky budú v ďalšom podrobnejšie popísané s pomocou konkrétnych príkladov a testov, ktoré majú za účel iba vynález bližším spôsobom ilustrovať, pričom ho nijako neobmedzujú.

Príklad 1

Postup prípravy 2-(3-trifluórmetylfenyl)amino-3-hydroxymetylpyridínu

Zlúčenina všeobecného vzorca V:

$X = H,$ $R_2 = 3-CF_3\text{-fenyl}.$

Podľa tohto príkladu bol roztok obsahujúci 200 gramov 2-(3-trifluórmetylfenyl)aminonikotínovej kyseliny v 500 mililitroch bezvodého tetrahydrofuránu pridávaný po kvapkách do suspenzie obsahujúcej 52 gramov lítiumalumíniumhydridu v 1 000 mililitroch bezvodého etyléteru. Po dokončení tohto prídavku bola táto reakčná zmes zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 3 hodiny. V ďalšom postupe bola táto reakčná zmes ochladená, prebytkový hydrid bol rozložený prídavkom etylacetátu a potom nasýteného vodného roztoku síranu sodného. Týmto spôsobom vznikla zrazenina, ktorá bola sfiltrovaná a premytá éterom. Spojené filtráty boli potom odparené s použitím vákua, čím bol získaný požadovaný 2-(3-trifluórmetylfenyl)amino-3-hydroxymetylpyridín vo forme kryštálikov.

Výťažok: 185,2 gramu.

Teplota topenia: 103 - 105 °C.

Rovnakým spôsobom ako je uvedené hore boli pripravené i deriváty všeobecného vzorca V, ktoré sú špecifikované v nasledujúcej tabuľke.

Príklad	X	R ₂	Tepl. top. (°C)	Výťažok (%)
2	H	fenyl	olej	95
3	H	4-F-Phe	89-90	88
4	H	3-SCH ₃ -Phe	olej	95
5	H	2,5-F-Phe	71-74	98
6	H	3-OCH ₃ -Phe	94-95	98
7	H	3-Cl-Phe	114-115	94
8	H	4-Cl-Phe	124-126	95
9	H	3,5-Cl-Phe	149	90
10	H	4-OCH ₃ -Phe	93	86,5
11	H	3-CH ₃ -Phe	olej	92
12	H	4-CH ₃ -Phe	olej	98

Príklad 13

Postup prípravy 2-(3-kyanofenyl)amino-3-hydroxy-metylpyridínu

Zlúčenina všeobecného vzorca V:

X = H, R₂ = 3-CN-fenyl.

Podľa tohto príkladu sa postupovalo tak, že bolo 8 gramov chloridu lítneho pridávaných po malých dávkach a za miešania k roztoku obsahujúcemu 39,3 gramu metylesteru kyseliny 2-(3-

kyanofenyl)aminonikotínovej v 600 mililitroch tetrahydrofuránu, ktorý obsahoval 10 gramov borohydridu draselného. Po dokončení tohto prídavku bola takto pripravená reakčná zmes zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 4 hodiny a potom bola skoncentrovaná za použitia vákua. Po prídavku vody a ľadu k takto získanému zvyšku bola vykonaná extrakcia éterom, pričom oddelená éterová fáza bola premytá vodou a potom bola usušená s pomocou síranu sodného.

Po odparení éteru bol získaný požadovaný 2-(3-kyanofenyl)amino-3-hydroxymetylpyridín vo forme kryštálikov.

Výťažok: 31,6 gramov.

Teplota topenia: 126 °C.

Rovnakým postupom ako je uvedené vyššie boli pripravené zlúčeniny všeobecného vzorca V, ktoré sú špecifikované v nasledujúcej tabuľke.

Príklad	X	R ₂	Tepl. top. (°C)	Výťažok (%)
14	H	3-NO ₂ -Phe	162	84
15	H	3-CN-4-Cl-Phe	147	90
16	H	3-CN-4-F-Phe	126	90
17	H	4-CN-Phe	142	94
18	H	i-Pr	91	47
19	Cl	3,4-OCH ₃ -Bn	127	78
20	Cl	3,4-Cl-Phe	166	48
21	H	cyklohexyl	olej	94

Príklad 22

Postup prípravy 2-(3-trifluórmetylfenyl)aminonikotín-
aldehydu

Zlúčenina všeobecného vzorca VI:

$X = H,$ $R_2 = 3-CF_3\text{-fenyl}.$

Podľa tohto príkladu bolo 690 gramov oxidu manganičitého MnO_2 pridávaných po malých dávkach do roztoku obsahujúceho 185 gramov 2-(3-trifluórmetylfenyl)amino-3-hydroxymetylpyridínu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 1) v 2 300 mililitroch chloroformu. Po dokončení tohto prídavku bola takto získaná reakčná zmes premiešavaná pri teplote miestnosti po dobu 6 hodín. V ďalšom postupe bola táto reakčná zmes sfiltrovaná za použitia celitu a filtrát bol odparený do sucha. Takto získaný podiel kryštálikov s hmotnosťou 175 gramov bol rekryštalizovaný z heptánu. Týmto spôsobom bol získaný požadovaný 2-(3-trifluórmetylfenyl)aminonikotínaldehyd vo forme kryštálikov.

Výťažok: 160 gramov.

Teplota topenia: 80 - 81 °C.

Rovnakým postupom ako je uvedené vyššie boli pripravené zlúčeniny všeobecného vzorca V, ktoré sú špecifikované v nasledujúcej tabuľke.

Príkl.	X	R ₂	Tepl. top. (°C)	Výtazok (%)
23	H	fenyl	77-78	80
24	H	3-CN-Phe	153-154	60
25	H	4-F-Phe	67-68	71
26	H	3-SCH ₃ -Phe	63-64	70
27	H	2,5-F-Phe	129-130	76
28	H	3-OCH ₃ -Phe	65-66	75
29	H	3-Cl-Phe	99-100	78
30	H	3-NO ₂ -Phe	166	76
31	H	3-CH ₃ -Phe	95-97	79
32	H	3-CN-4-Cl-Phe	203	60
33	H	3-CN-4-F-Phe	193	80
34	H	4-Cl-Phe	101-102	60
35	H	3,5-Cl-Phe	159	92
36	H	4-OCH ₃ -Phe	84	54
37	H	2-Cl-Phe	101	70
38	H	4-CH ₃ -Phe	55-58	72
39	5-Cl	3,5-Cl-Phe	183	81
40	H	4-CN-Phe	166	93
41	H	i-Pr	olej	84
42	5-Cl	3,4-OCH ₃ -Bn	114	42
43	H	cyklohexyl	olej	73

Príklad 44

Postup prípravy 1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-
3-dimetoxymetyl-2-oxo-1,8-naftyridínu

Zlúčenina všeobecného vzorca VIII:

$X = H$, $R''' = CH_3$, $Y' = O$, $R_2 = 3,5\text{-Cl-fenyl}$.

Podľa tohto príkladu bol roztok obsahujúci 42,7 gramu 2-(3,5-dichlórfenyl)aminonikotínaldehydu, ktorý bol pripravený postupom podľa príkladu 35, v 500 mililitroch tetrahydrofuránu obsahujúceho 35,6 gramov metylesteru kyseliny 3,3-dimetoxypropiónovej a ďalej roztok obsahujúci metylát sodný, pripravený z 5,5 gramov sodíka v 100 mililitroch metanolu, premiešavané po dobu 24 hodín pri teplote miestnosti. Takto získaná reakčná zmes bola potom v nasledujúcej fáze skoncentrovaná za použitia vakuu, načo bola pridaná voda a získané kryštáliky boli sfiltrované, premyté opatrným spôsobom vodou a potom usušené, čím bol získaný 1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-3-dimetoxymetyl-2-oxo-1,8-naftyridín vo forme bielych kryštálikov.

Výťažok: 44,25 gramov (75,7 %).

Teplota topenia: 190 °C.

Rovnakým postupom ako je uvedené vyššie boli pripravené zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, ktoré sú špecifikované v nasledujúcej tabuľke.

Pr.	X	R ₂	R'''	Y'	Tepł. top. (°C)	Výtěžok (%)
45	H	4-OCH ₃ -Phe	CH ₃	O	210	58
46	H	3-Cl-Phe	CH ₃	O	112-118	70
47	H	2-Cl-Phe	CH ₃	O	125	51
48	H	3-CH ₃ -Phe	CH ₃	O	139	57
49	H	4-CH ₃ -Phe	CH ₃	O	108	17
50	H	3-SCH ₃ -Phe	CH ₃	O	155	78
51	H	4-CN-Phe	CH ₃	O	152-153	64
52	H	fenyl	CH ₃	O	146	58
53	H	3-CF ₃ -Phe	CH ₃	O	143	67
54	H	3-NO ₂ -Phe	CH ₃	O	198	55
55	Cl	3,5-Cl-Phe	CH ₃	O	194	67
56	H	i-Pr	CH ₃	O	olej	-
57	Cl	3,4-OCH ₃ -Bn	CH ₃	O	123	49
58	H	cyklohexyl	CH ₃	O	olej	-

Príklad 59

Postup prípravy 1,2-dihydro-3-dimetoxyetyl-2-imino-
1-(4-metoxyfenyl)-1,8-naftyridínu

Zlúčenina všeobecného vzorca VIII:

X = H, R''' = CH₃, Y' = NH, R₂ = 4-OCH₃-fenyl.

Podľa tohto príkladu bol použitý rovnaký postup ako v príklade 44, pričom podľa tohto vyhotovenia bolo použitých 14,6 gramov 2-(4-metoxyfenylamino)nikotinaldehydu a 11,15 gramov 3,3-dimetoxypropionitrilu (1,5 ekvivalentu) a po premytí výslednej pevnej látky éterom bol získaný požadovaný 1,2-dihydro-3-dimetoxymetyl-2-imino-1-(4-metoxyfenyl)-1,8-naftyridín vo forme šedavo bielej pevnej látky.

Výťažok: 10,5 gramov (50,6 %).

Teplota topenia: 167 °C.

Príklad 60

Postup prípravy [1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu

Zlúčenina všeobecného vzorca IX:

$X = H,$ $Y' = O,$ $R_2 = 3,5\text{-Cl-fenyl}.$

Podľa tohto príkladu bola suspenzia obsahujúca 44,25 gramu 1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-3-dimetoxymetyl-2-oxo-1,8-naftyridínu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 44) v 450 mililitroch tetrahydrofuránu a 66 mililitroch 10 %-ného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej (1,5 ekvivalentu) premiešavaná pri teplote miestnosti. Pevná látka prešla najprv do roztoku a potom sa vytvorila zrazenina. Po 24 hodinách bola táto reakčná zmes skoncentrovaná za použitia vákua, pričom takto získaný zvyšok bol potom vložený do dichlórmétánu, organická fáza bola premytá 10 %-ným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom vodou, načo bol tento podiel usušený za použitia síranu horečnatého. Po skoncentrovaní vykonanom vo vákuu bola takto vzniknutá pevná látka vložená do éteru a tento podiel bol sfiltrovaný, čím bolo získaných 35,3 gramov požadovaného [1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu.

Výťažok: 91 %.

Teplota topenia: 250 °C.

Rovnakým postupom ako je uvedené vyššie boli pripravené zlúčeniny všeobecného vzorca IX, ktoré sú špecifikované v nasledujúcej tabuľke.

Príkl.	X	R ₂	Y'	Tepl. top. (°C)	Výťažok (%)
61	H	4-OCH ₃ -Phe	0	245	95
62	H	3-Cl-Phe	0	223	94
63	H	2-Cl-Phe	0	238	90
64	H	3-CH ₃ -Phe	0	244	86
65	H	4-CH ₃ -Phe	0	234	60
66	H	3-SCH ₃ -Phe	0	204	74
67	H	4-CN-Phe	0	>250	83
68	H	Phe	0	>250	90
69	H	3-CF ₃ -Phe	0	220	90
70	H	3-NO ₂ -Phe	0	263	90
71	Cl	3,5-Cl-Phe	0	240	83
72	H	i-Pr	0	88	33
73	Cl	3,4-OCH ₃ -Bn	0	191	89
74	H	cyklohexyl	0	192-194	26

Príklad 75

Postup prípravy [1,2-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu

Zlúčenina všeobecného vzorca IX:

$X = H,$ $Y' = O,$ $R_2 = 4-OH-fenyl.$

Podľa tohto príkladu bolo 10 gramov [1-(4-metoxyfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 61) rozpustených v 300 mililitroch chloroformu stabilizovaného amylénom. Takto získaný žltý roztok bol potom ochladený na teplotu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, načo bolo pridaných 71 mililitrov 1 M roztoku bromidu boritého BBr_3 v dichlórmétáne, pričom tento prídavok bol vykonávaný po kvapkách pri vyššie uvedenej teplote a za miešania. Takto pripravená reakčná zmes bola potom ponechaná ohriať na teplotu miestnosti a potom sa pokračovalo v miešaní tejto reakčnej zmesi po dobu 15 hodín. Toto reakčné médium bolo potom hydrolyzované prídavkom 100 mililitrov vody, čím bola získaná zrazenina, ktorá bola sfiltrovaná, premytá vodou a potom izopropanolom a potom bola usušená, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 8,6 gramov požadovaného [1,2-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu vo forme žltej pevnej látky. Výťažok: 90 %.

Teplota topenia: $> 250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Príklad 76

Postup prípravy hydrochloridu [1,2-dihydro-2-imino-1-(4-metoxyfenyl)-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu

Zlúčenina všeobecného vzorca IX:

$X = H,$ $Y' = NH,$ $R_2 = 4-OCH_3-fenyl.$

Podľa tohto príkladu bolo 10,9 gramov 1,2-dihydro-3-dimetoxymetyl-2-imino-1-(4-metoxyfenyl)-1,8-naftyridínu (táto

zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 59) suspendovaných v 110 mililitroch tetrahydrofuránu, načo bola táto suspenzia premiešavaná. Po prídavku 18,5 mililitra 10 %-ného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej (1,5 ekvivalentu) prešiel pevný podiel do roztoku a potom bol pozorovaný postupný vznik zrazeniny. Po 8 hodinách bola pevná látka sfiltrovaná a premytá malým podielom tetrahydrofuránu.

Týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 7,6 gramov požadovaného hydrochloridu [1,2-dihydro-2-imino-1-(4-metoxifenyl)-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu vo forme svetlo žltej pevnej látky.

Výťažok: 72 %.

Teplota topenia: 170 °C.

Príklad 77

Postup prípravy 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)-propionitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca XII:

X = H, Y' = O, R₂ = 3,5-Cl-fenyl, R = 3-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto príkladu bolo 5,7 gramov [1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxyaldehydu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 60) suspendovaných v 60 mililitroch etanolu spoločne s 2,33 mililitra 3-pyridylacetonitrilu (1,2 ekvivalentu) a s prídavkom niekoľko kvapiek piperidínu. Táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 4 hodiny a potom bola ochladená. Takto vzniknutá pevná látka bola potom sfiltrovaná a premytá etanolom, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo získaných 7,2 gramov 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)-propionitrilu vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 91 %.

Teplota topenia: 260 °C.

Príklad 78

Postup prípravy 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 3,5-Cl-fenyl, R = 3-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto príkladu boli 3 gramy 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)propionitrilu (zlúčenina pripravená postupom podľa príkladu 77) suspendované v 20 mililitroch dichlórmetánu. Potom bolo pridaných 1,05 mililitra kyseliny trifluóroctovej (2 ekvivalenty), čím bol získaný žltý roztok, ktorého zafarbenie potom prešlo na jasno žlté za súčasného zvýšenia teploty po prídavku 1,44 mililitra anhydridu kyseliny trifluóroctovej (1,5 ekvivalentu). Takto získaný roztok bol potom premiešavaný po dobu jednej hodiny, načo bola pridaná voda. Organická fáza bola dekantovaná, premytá 10%-ným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom vodou a nakoniec bol tento podiel usušený s pomocou síranu horečnatého. Po skoncentrovaní za použitia vákua vznikla pevná látka, ktorá bola premytá éterom a usušená, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo získaných 2,6 gramov 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu vo forme jasno žltej pevnej látky.

Výťažok: 91 %.

Teplota topenia: 261 °C.

Príklad 79

Postup prípravy 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(2-pyridyl)-prop-2-én-

nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 3,5-Cl-fenyl, R = 2-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto vyhotovenia bolo 3,2 gramov [1-(3,5-dichlór-fenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 60) zahrievaných pri teplote varu pod spätným chladičom v 30 mililitroch etanolu spoločne s prídavkom 1,4 mililitra 2-pyridylacetonitrilu (1,2 ekvivalentu) a niekoľkými kvapkami piperidínu.

V ďalšom postupe bola táto reakčná zmes zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 3 hodiny, načo bola táto reakčná zmes ochladená a takto vzniknutá jasne žltá zrazenina bola sfiltrovaná a premytá etanolom, pričom po vyčistení v chromatografickej kolóne na silikagéli (eluačné činidlo : dichlórmetán) bolo získaných 3,77 gramov 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(2-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu vo forme jasne žltých kryštálikov.

Výťažok: 70 %.

Teplota topenia: 319 °C.

Príklad 80

Postup prípravy 3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(4-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 4-OCH₃-fenyl, R = 4-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto príkladu bolo 2,8 gramov [1,2-dihydro-1-(4-metoxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu (táto

zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 61) pridaných do suspenzie obsahujúcej 1,6 gramov hydrochloridu 4-pyridylacetonitrilu (1 ekvivalent) v 80 mililitroch etanolu, ktorá obsahovala 0,253 gramu sodíka (1,1 ekvivalentu). Takto pripravená reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 3 hodiny, načo bola ochladená na teplotu miestnosti. Takto získaná pevná látka bola potom sfiltrovaná, premytá etanolom a vodou a potom bola rekryštalizovaná z metoxyetanolu, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 1,3 gramov 3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxifynyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(4-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu vo forme jasne žltých kryštálikov.

Výťažok: 34,5 %.

Teplota topenia: 283 °C.

Príklad 81

Postup prípravy 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(4-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 3,5-Cl-fenyl, R = 4-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto príkladu sa postupovalo rovnakým spôsobom ako v príklade 80, pričom bolo použitých 3,2 gramov [1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu a po rekryštalizácii z metoxyetanolu bolo týmto spôsobom získaných 1,68 gramov 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(4-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu vo forme jasno žltej pevnej látky.

Výťažok: 40 %.

Teplota topenia: 256 - 257 °C.

Príklad 82

Postup prípravy 3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxifyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 4-OCH₃-fenyl, R = 3-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto príkladu sa postupovalo rovnakým spôsobom ako v príklade 79, pričom podľa tohto vyhotovenia bolo použitých 2,8 gramov [1,2-dihydro-1-(4-metoxifyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl] karboxaldehydu a 1,3 mililitra 3-pyridinylacetonitrilu (1,2 ekvivalentu) a týmto spôsobom bolo pripravených 2,5 gramov žltej pevnej látky, ktorá bola potom prečistená chromatografickým spôsobom v kolóne naplnenej silikagelom (eluačné činidlo : dichlórmetán/etyléter v pomere 9/1).

Podľa tohto príkladu bolo pripravených 1,5 gramov 3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxifyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu vo forme jasno žltej pevnej látky.

Výťažok: 40 %.

Teplota topenia: 244 °C.

Príklad 83

Postup prípravy 3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxifyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(2-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 4-OCH₃-fenyl, R = 2-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto príkladu bolo 2,8 gramov [1,2-dihydro-1-(4-

metoxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu suspendovaných v 90 mililitroch etanolu spoločne s 1,2 mililitra 2-pyridylacetonitrilu (1,1 ekvivalentu). Potom bol k tejto suspenzii pridaný roztok obsahujúci 0,023 gramov sodíka v 10 mililitroch etanolu (0,1 ekvivalentu). Táto svetlo žltá suspenzia bola potom premiešavaná po dobu 24 hodín, pričom jej zafarbenie postupne prešlo do jasne žltej. Týmto spôsobom vznikla zrazenina, ktorá bola odfiltrovaná a premytá etanolom a potom éterom, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo získaných 3,4 gramov 3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(2-pyridyl)-prop-2-én-nitrilu vo forme oranžovo-žltej pevnej látky.

Výťažok: 89,5 %.

Teplota topenia: 251 °C.

Rovnakým postupom ako je uvedené vyššie boli pripravené zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sú špecifikované v nasledujúcej tabuľke:

Pr.	X	R ₂	Y	R ₁	R	Tepl. top. (°C)	Výtěžok (%)
84	H	3-Cl-Phe	O	CN	2-Py	301	51
85	H	3-Cl-Phe	O	CN	3-Py	256-258	25
86	H	2-Cl-Phe	O	CN	3-Py	229-231	34
87	H	3-CH ₃ -Phe	O	CN	2-Py	284	53
88	H	3-CH ₃ -Phe	O	CN	3-Py	272	55
89	H	4-CH ₃ -Phe	O	CN	3-Py	229-232	25
90	H	3-SCH ₃ -Phe	O	CN	3-Py	242-244	81
91	H	3,5-Cl-Phe	O	CN	CONH ₂	289	62
92	H	4-CN-Phe	O	CN	3-Py	262	38
93	H	fenyl	O	CN	3-Py	265	60
94	H	3,5-Cl-Phe	O	CN	6-Cl-3-Py	263,5	44
95	H	3-CF ₃ -Phe	O	CN	3-Py	189	13
96	H	3,5-Cl-Phe	O	CN	2-Me-4-Thz	312	68
97	H	3-Cl-Phe	O	CN	COOEt	214	88
98	H	2-Cl-Phe	O	CN	COOEt	194	88
99	H	3-Cl-Phe	O	CN	COOH	245	80
100	H	i-Pr	O	CN	3-Py	137-138	60
101	Cl	3,4-OCH ₃ -Bn	O	CN	3-Py	208	31
102	H	3,5-Cl-Phe	O	H	NO ₂	269	23
103	H	cyklohexyl	O	CN	3-Py	216-218	58

Príklad 104

Postup prípravy [[1,2-dihydro-1-(3-metylfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]metylén-3-yl]oxindolu

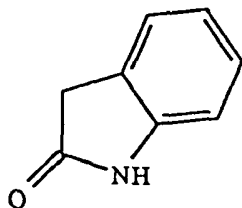
Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H,

Y = O,

R₂ = 3-CH₃-fenyl,

R - R₁ =



Podľa tohto príkladu sa postupovalo rovnakým spôsobom ako v príklade 83, pričom boli použité 3 gramy [1,2-dihydro-1-(3-metylfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 64) a týmto spôsobom bolo pripravených 2,9 gramov požadovaného [[1,2-dihydro-1-(3-metylfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]metylén-3-yl]oxindolu vo forme oranžovo pevnej látky.

Výťažok: 75 %.

Teplota topenia: > 310 °C.

Príklad 105

Postup prípravy 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H,

Y = S,

R₂ = 3,5-Cl-fenyl,

R = 3-pyridyl,

R₁ = CN.

Podľa tohto vyhotovenia bolo 0,9 gramu 3-[1-(3,5-dichlór-

fenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 78) zahrievaných v 15 mililitroch xylénu pri teplote varu pod spätným chladičom spoločne s 0,23 gramov sulfidu fosforečného po dobu 8 hodín.

Takto získané reakčné médium bolo za horúca sfiltrované a filtrát bol ochladený na teplotu miestnosti. Vzniknutá zrazenina bola odfiltrovaná a premytá éterom.

Týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 0,1 gramu požadovaného 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-tioxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu vo forme oranžovej pevnej látky.

Výťažok: 10 %.

Teplota topenia: 260 - 261 °C.

Príklad 106

Postup prípravy 3-[1,2-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)propionitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca XII:

X = H, Y' = O, R₂ = 4-OH-fenyl, R = 3-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto príkladu bolo 2,7 gramu [1,2-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl] karboxaldehydu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 75) suspendovaných v 90 mililitroch etanolu súčasne s 1,4 mililitra 3-pyridylacetonitrilu (1,3 ekvivalentu). Potom bol k tejto reakčnej zmesi pridaný roztok obsahujúci 0,023 gramu sodíka v 10 mililitroch etanolu (0,1 ekvivalentu). Týmto spôsobom bola pripravená žltá suspenzia, ktorá bola premiešavaná po dobu 24 hodín. Vzniknutá zrazenina bola potom odfiltrovaná, premytá etanolom a potom éterom, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo

pripravených 3,2 gramov 3-[1,2-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)propionitrilu vo forme žltej pevnej látky.

Výťažok: 87 %.

Teplota topenia: 309 °C.

Príklad 107

Postup prípravy 3-[1,2-dihydro-1-(3-nitrofenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)propionitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca XII:

X = H, Y' = O, R₂ = 3-NO₂-fenyl, R = 3-pyridyl,
R₁ = CN.

Postup podľa tohto príkladu bol vykonávaný rovnakým spôsobom ako je postup podľa príkladu 83 s tým rozdielom, že boli použité 3,0 gramy [1-(3-nitrofenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu, pričom týmto spôsobom bolo pripravených 2,6 gramov 3-[1,2-dihydro-1-(3-nitrofenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)propionitrilu vo forme jasno žltej pevnej látky.

Výťažok: 63 %.

Teplota topenia: 197 °C.

Príklad 108

Postup prípravy 3-[6-chlór-1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)propionitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca XII:

X = Cl, Y' = O, R = 3-pyridyl, R₁ = CN,
R₂ = 3,5-Cl-Phe.

Podľa tohto príkladu bolo 3,8 gramov [6-chlór-1-(3,5-di-

chlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxyldehydu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 71) suspendované v 140 mililitroch metanolu spoločne s 1,5 mililitra 3-pyridylacetonitrilu (1,3 ekvivalentu). Potom bol pridaný roztok 0,023 gramu sodíka v 10 mililitroch metanolu (0,1 ekvivalentu). Takto získaná žltá suspenzia bola potom premiešavaná po dobu 24 hodín. Vytvorená zrazenina bola sfiltrovaná a premytá metanolom a potom éterom, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 4,0 gramov 3-[6-chlór-1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)propionitrilu vo forme žltej pevnej látky.

Výťažok: 84 %.

Teplota topenia: 242 °C.

Príklad 109

Postup prípravy 3-[1,2-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 4-OH-fenyl, R = 3-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto príkladu bolo 2,5 gramov 3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 82) rozpustených v 100 mililitroch chloroformu, ktorý bol stabilizovaný amylénom. Takto získaný žltý roztok bol potom ochladený na teplotu -40 °C, načo bolo pridaných 13,2 mililitra 1 M roztoku bromidu boritého BBr₃ v dichlórmétáne (2 ekvivalenty), pričom tento prídavok bol vykonávaný po kvapkách pri vyššie uvedenej teplote za miešania. Pripravená reakčná zmes bola ohriata na teplotu miestnosti, načo bola opäť premiešavaná po dobu 15 hodín. Reakčná zmes bola potom hydrolyzovaná prídavkom 100 mililitrov vody, načo bola vodná fáza oddelená a extrahovaná

niekoľkokrát dichlórmétanom. Vzniknutá zrazenina bola odfiltrovaná, premytá acetónom a usušená, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 0,21 gramov 3-[1,2-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu vo forme žltej pevnej látky.

Výťažok: 9 %.

Teplota topenia: > 317 °C.

Príklad 110

Postup prípravy 3-[6-chlór-1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = Cl, Y = O, R₂ = 3,5-Cl-fenyl R = 3-pyridyl,
R₁ = CN.

Postup podľa tohto príkladu bol vykonávaný rovnakým spôsobom ako je postup uvedený podľa príkladu 78, pričom podľa tohto vyhotovenia bolo použitých 2,1 gramov 3-[6-chlór-1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)propionitrilu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 108) a týmto spôsobom bolo pripravené 1,9 gramu požadovaného 3-[6-chlór-1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu vo forme jasno žltej pevnej látky.

Výťažok: 94 %.

Teplota topenia: 279 °C.

Príklad 111

Postup prípravy 3-[1,2-dihydro-1-(3-nitrofenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 3-NO₂-fenyl R = 3-pyridyl,
R₁ = CN.

Postup podľa tohto príkladu bol vykonávaný rovnakým spôsobom ako je postup uvedený v príklade 78, pričom podľa tohto vyhotovenia bolo použitých 4,2 gramov 3-[1,2-dihydro-1-(3-nitrofenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)propionitrilu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 107) a týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 0,7 gramu požadovaného 3-[1,2-dihydro-1-(3-nitrofenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu vo forme jasno žltej pevnej látky, ktorá bola potom prečistená v kolóne naplnenej silikagélom (eluačné činidlo : dichlórmetán).
Výťažok: 18 %.
Teplota topenia: 272 - 274 °C.

Príklad 112

Postup prípravy 3-[1-(3-aminofenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 3-NH₂-fenyl R = 3-pyridyl,
R₁ = CN.

Podľa tohto príkladu bolo 0,5 gramu 3-[1,2-dihydro-1-(3-nitrofenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitrilu (táto zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 111) suspendované v 15 mililitroch metanolu a 10 mililitroch vody v prítomnosti 0,5 gramu prášku železa. Pripravená suspenzia bola potom zahriata na teplotu približne 50 °C, načo bolo pridaných 0,5 mililitra koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, pričom tento prídavok bol vykonaný po kvapkách. Táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 45 minút, načo bola ochladená na teplotu miestnosti. Zvyškový podiel železa bol potom odstránený a filtrát bol zriedený vodou,

potom bol tento podiel spracovaný 0,5 gramu uhličitanu draselného a extrahovaný dichlórmetánom. Organická fáza bola potom dekantovaná, premytá vodou, usušená a skoncentrovaná, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 0,2 gramu 3-[1-(3-aminofenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl) prop-2-én-nitrilu vo forme jasno žltej pevnej látky, ktorá bola potom prečistená v kolóne naplnenej silikagelom (eluačné činidlo : dichlórmetán/metanol v pomere 98,5/1,5).

Výťažok: 40 %.

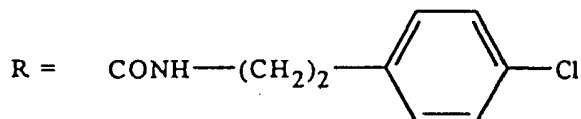
Teplota topenia: 280 °C.

Príklad 113

Postup prípravy N-2-(4-chlórfenyl)etylkyanoacetamidu

Zlúčenina všeobecného vzorca X:

$R_1 = \text{CN}$.



Podľa tohto vyhotovenia bolo 5,6 gramov etylesteru kyseliny kyanooctovej a 7,8 gramu 4-chlórfenetylamínu v 50 mililitroch etanolu zahrievané pod spätným chladičom po dobu 9 hodín, čím bol získaný roztok. Tento roztok bol potom skoncentrovaný a ochladený za vzniku zvyšku, ktorý vykryštalizoval. Tento zvyšok bol potom premiestnený do éteru, tento podiel bol sfiltrovaný a premytý éterom, pričom týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 7,8 gramu N-2-(4-chlórfenyl)etylkyanoacetamidu vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 70 %.

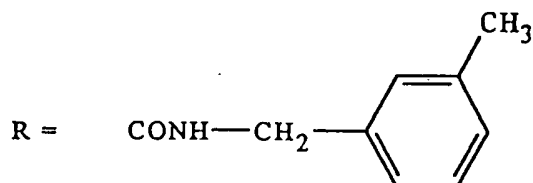
Teplota topenia: 122 °C.

Príklad 114

Postup prípravy N-(3-metylfenyl)metylkynoacetamidu

Zlúčenina všeobecného vzorca X:

$R_1 = \text{CN}$.



Podľa tohto vyhotovenia bolo 5,6 gramov etylesteru kyseliny kyanooctovej a 6,06 gramu 3-metylbenzylamínu v 40 mililitroch etanolu zahrievané pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 9 hodín za vzniku roztoku. Potom bol tento roztok ochladený, čím bola získaná zrazenina, ktorá bola odfiltrovaná a premytá etanolom a éterom a týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 4,8 gramov N-(3-metylfenyl)metylkynoacetamidu vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 51 %.

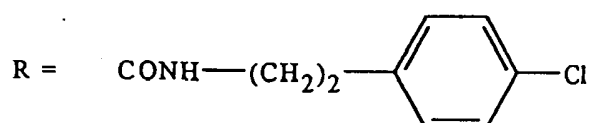
Teplota topenia: 115 °C.

Príklad 115

Postup prípravy N-[2-(4-chlórfenyl)etyl]-2-kyano-3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxifyenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]prop-2-én-amidu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

$X = \text{H}$, $Y = \text{O}$, $R_2 = 4\text{-OCH}_3\text{-fenyl}$, $R_1 = \text{CN}$



Podľa tohto vyhotovenia bolo 1,4 gramu [1,2-dihydro-1-(4-metoxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu a 1,1 gramu N-[2-(4-chlórfenyl)etyl]kyanoacetamidu (1 ekvivalent), ktorý bol pripravený postupom podľa príkladu 113, rozpustené v 100 mililitroch tetrahydrofuránu, načo bolo k tejto reakčnej zmesi pridanych 0,7 gramu uhličitanu draselného (1 ekvivalent) a takto získaná reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti po dobu 24 hodín. Nerozpustný podiel bol potom odfiltrovaný a filtrát bol skoncentrovaný, pričom získaný zvyšok bol vložený do horúceho izopropanolu. Po sfiltrovaní tohto podielu za horúca bolo získaných 0,87 gramov požadovaného N-[2-(4-chlórfenyl)etyl]-2-kyano-3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]prop-2-én-amidu vo forme žltej pevnej látky.

Výťažok: 36 %.

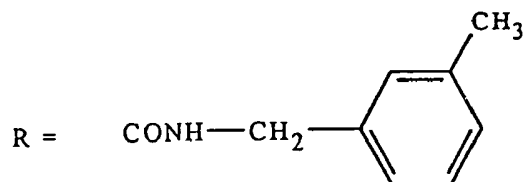
Teplota topenia: 242 °C.

Príklad 116

Postup prípravy N-(3-metylfenyl)metyl]-2-kyano-3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]prop-2-én-amidu

Zlúčenina všeobecného vzorca I:

X = H, Y = O, R₂ = 4-OCH₃-fenyl, R₁ = CN



Postup podľa tohto príkladu bol vykonávaný rovnakým spôsobom ako je postup uvedený v príklade 115, pričom podľa tohto vyhotovenia bolo použitých 2,8 gramov [1,2-dihydro-1-(4-metoxyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]karboxaldehydu a 1,9 gramu N-(3-metylfenyl)metylkcyanoacetamidu (1 ekvivalent), ktorý bol

pripravený postupom podľa príkladu 114, a reakciou týchto látok bolo získané 0,43 gramu požadovaného N-(3-metylfenyl)metyl]-2-kyano-3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxifyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]prop-2-én-amidu vo forme žltej pevnej látky, ktorá bola získaná po vyčistení v kolóne naplnenej silikagélom (eluačné činidlo cyklohexán/etylacetát v pomere 5/5) a po rekryštalizácii z izopropanolu.

Výťažok: 9,5 %.

Teplota topenia: 188 °C.

Farmakologické testy

Meranie inhibovania balb c 3T3 fibroblastovej proliferácie vyvolanej rastovým faktorom v bunkách hladkého svalstva aorty krýs

I. Princíp metódy

Inhibovanie proliferácie buniek, ktoré bolo vyvolané rastovým faktorom (napríklad PDGF), bolo vyhodnotené pomocou merania inkorporovania ^3H -tymidínu do balb c 3T3 fibroblastov.

II. Postup

Balb c 3T3 fibroblasty boli kultivované pri teplote 37 °C s prívodom 5 % CO_2 do dosiahnutia nesúvislého stavu a potom boli premiestnené na 24 hodín v pokoji do média chudobného na sérum. Potom boli predbežne spracovávané po dobu jednej hodiny testovanými molekulami a potom boli stimulované v intervale 24 hodín rastovým faktorom (napríklad PDGF). ^3H -tymidín bol inkorporovaný počas posledných 2 hodín. Všetky tieto stupne boli vykonané pri teplote 37 °C za použitia 5 % CO_2 .

Reakcia bola ukončená odsatím reakčného média, oddelením buniek a potom sfiltrovaním lyzovaných buniek cez filtre zo sklenených vlákien.

III. Vyhodnotenie výsledkov

Získané výsledky boli vyjadrené ako percentuálna inhibícia stimulácie inkorporovania ^3H -tymidínu v dôsledku pôsobenia rastového faktoru.

Získané výsledky ukázali, že zlúčeniny všeobecného vzorca I predstavujú účinné inhibitory balb c 3T3 fibroblastovej proliferácie stimulovanej PDGF.

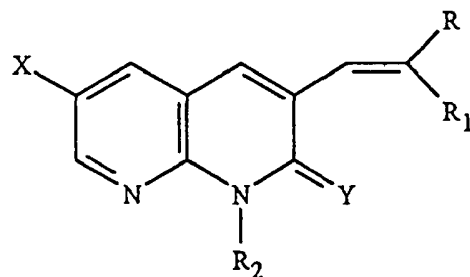
Zlúčenina podľa príkladu	Percentuálna inhibícia inkorporovania ^3H -tymidínu stimulovaného PDGF v balb v 3T3 fibroblastoch		
	1E - 6M	1E - 7M	IC ₅₀
78	95		0.3 μM
79	76		
80	24		
81	64	26	0.2 μM
82	55		
83	48		
85	82	24	
86	66		
87	63		
88	59		
89	24		
92		29	
93	41		
94	65		
95	38		
100	17		
103	51		
109		18	
110		54	
111	57		

Toxikologické vyhodnotenie

Vykonané predbežné toxikologické testy ukázali, že zlúčeniny všeobecného vzorca I boli dobre znášané u krýs po intraperitoneálnom a perorálnom podávaní dávok až do hodnôt 300 mg/kg.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Naftyridínové deriváty všeobecného vzorca I:



(I)

v ktorom:

X znamená:

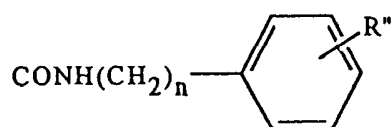
- atóm vodíka, alebo
- atóm halogénu,

Y znamená:

- atóm kyslíka,
- atóm síry, alebo
- skupinu NH,

 R_1 a R_2 predstavujú nie súčasne:

- atóm vodíka,
- skupina CN,
- skupinu COOR', v ktorej R' znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- skupinu CONH₂,
- skupinu



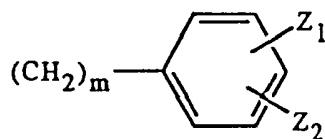
v ktorej n znamená celé číslo od 0 do 5 a R'' znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo nižšiu alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

- skupinu NO_2 ,
- pyridínový kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný atómom halogénu, alebo
- tiazolový kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný nižšou alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

alebo R a R_1 spoločne tvorí indolín-2-ón, a

R_2 znamená:

- nižšiu alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- nižšiu cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, alebo
- skupinu



v ktorej m znamená celé číslo od 0 do 5 a

Z_1 a Z_2 znamenajú nezávisle:

- atóm vodíka,
- nižšiu alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- atóm halogénu,
- trifluórmetylovú skupinu,
- skupinu OH ,
- nižšiu O-alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- nižšiu S-alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- skupinu NO_2 ,
- skupinu NH_2 , alebo
- skupinu CN ,

a adičné soli odvodené od týchto zlúčenín, najmä farmaceuticky prijateľné adičné soli.

2. Naftyridínový derivát podľa nároku 1, v ktorom X znamená atóm vodíka alebo atóm chlóru.

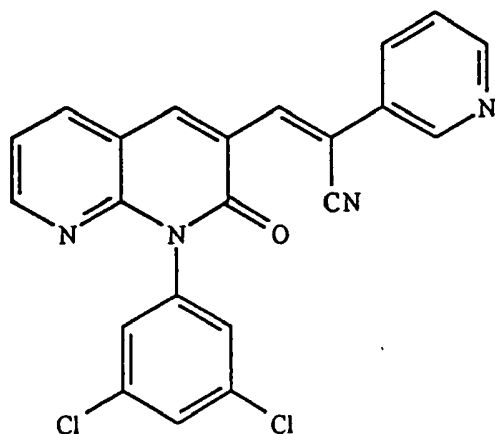
3. Naftyridínový derivát podľa nároku 1 a 2, v ktorom Y znamená atóm kyslíka.

4. Naftyridínový derivát podľa niektorého z nárokov 1 až 3, v ktorom R znamená pyridín alebo chlórpyridín.

5. Naftyridínový derivát podľa niektorého z nárokov 1 až 4, v ktorom R_1 znamená skupinu CN.

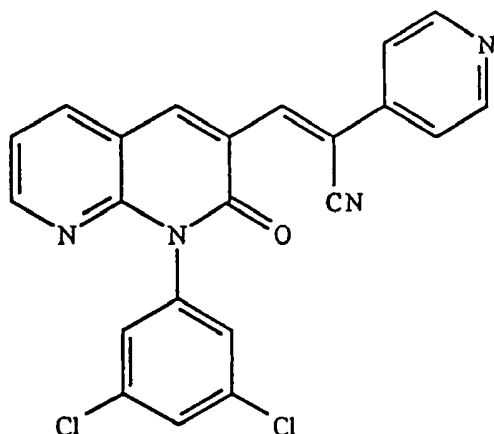
6. Naftyridínový derivát podľa niektorého z nárokov 1 až 5, v ktorom R_2 znamená 3,5-dichlórfenylovú skupinu, 4-metoxifynylovú skupinu alebo 3-chlórfenylovú skupinu.

7. Naftyridínový derivát podľa nároku 1, ktorým je 3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitril štruktúrneho vzorca:

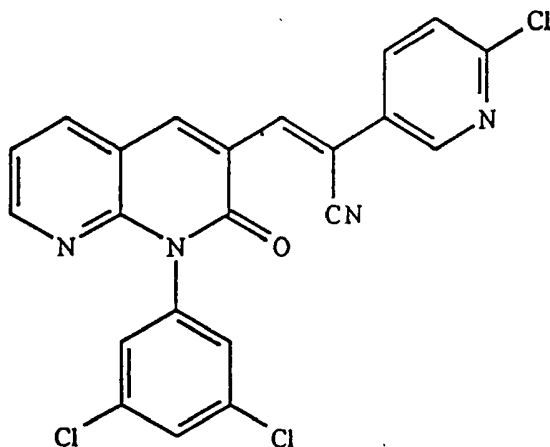


8. Naftyridínový derivát podľa nároku 1, ktorý je vybraný zo skupiny zahrňujúcej nasledujúce deriváty:

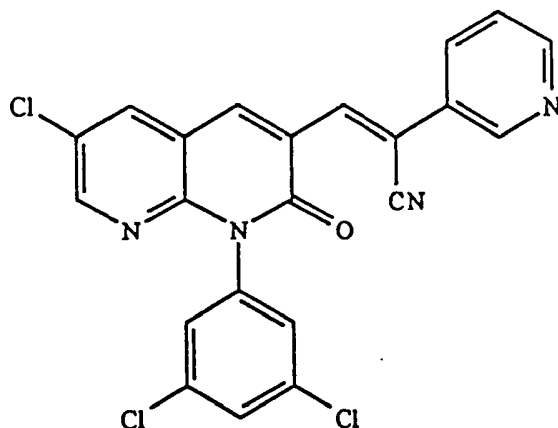
3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-2-(4-pyridyl)prop-2-én-nitril štruktúrneho vzorca:



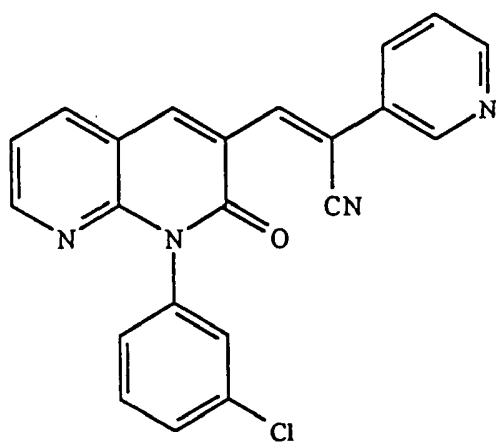
3-[1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-
2-(6-chlór-3-pyridyl)prop-2-én-nitril štruktúrneho vzorca:



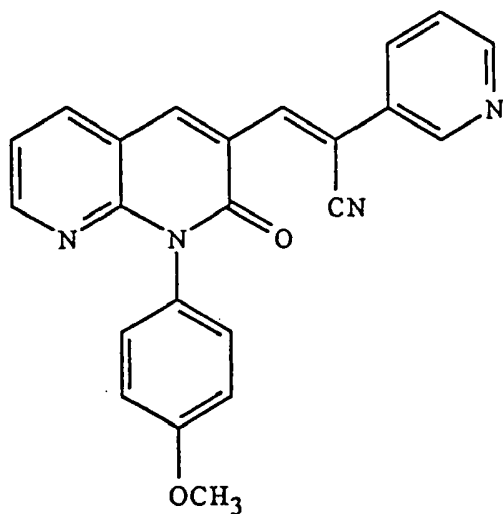
3-[6-chlór-1-(3,5-dichlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-nafty-
ridín-3-yl]-2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitril štruktúrneho vzorca:



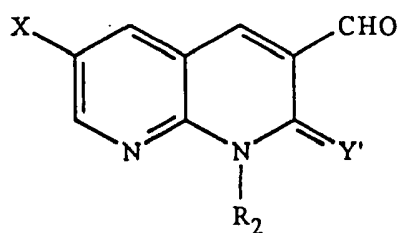
3-[1-(3-chlórfenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-
2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitril štruktúrneho vzorca:



3-[1,2-dihydro-1-(4-metoxifyfenyl)-2-oxo-1,8-naftyridín-3-yl]-
2-(3-pyridyl)prop-2-én-nitril štruktúrneho vzorca:



9. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 8, vyznačujúci sa tým, že sa do reakcie uvádza aldehyd všeobecného vzorca IX:

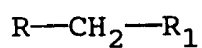


(IX)

v ktorom

X a R_2 majú rovnaký význam ako bolo definované u všeobecného vzorca I, a

Y' predstavuje atóm kyslíka alebo skupinu NH, s aktivovaným metylénom všeobecného vzorca X:



(X)

v ktorom majú R a R_1 rovnaký význam ako bolo definované u všeobecného vzorca I, pričom táto reakcia sa vykoná bežnou Knoevenagelovou metódou, napríklad zahrievaním v alkohole ako je metanol alebo etanol, v prítomnosti piperidínu, alkoholátu sodného alebo draselného alebo uhličitanu sodného alebo draselného, pričom po tejto reakcii nasleduje prípadne, to znamená, ak je získaným derivátom alkohol, dehydratačná reakcia vykonaná s pomocou bežne známych metód podľa doterajšieho stavu techniky, napríklad reakciou s anhydridom trifluóroctovej kyseliny alebo s trifluóroctovou kyselinou, alebo reakciou s paratoluénsulfónovou kyselinou v rozpúšťadle, ako je dichlórmetán alebo chloroform, alebo alternatívne v toluéne alebo xyléne, pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od 20 °C do 130 °C, pričom zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých Y znamená atóm síry, sa získajú spracovaním zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých Y znamená atóm kyslíku za použitia P_4S_{10} v xyléne pri teplote varu pod spätným chladičom.

10. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmaceuticky účinné množstvo prinajmenšom jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I definované v niektorom z nárokov 1 až 8, alebo niektorej z ich farmaceuticky prijateľných adičných solí, ktorá môže byť alebo nemusí byť inkorporovaná do farmaceuticky prijateľného excipientu, vehikula alebo nosičového materiálu.

11. Farmaceutický prostriedok s antiproliferačnou účinnosťou, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmaceuticky účinné množstvo prinajmenšom jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I definovanej v niektorom z nárokov 1 až 8, alebo niektorej z ich farmaceuticky prijateľných adičných solí, ktorá môže byť alebo nemusí byť inkorporovaná do farmaceuticky prijateľného excipientu, vehikula alebo nosičového materiálu.

12. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku, vyznačujúci sa tým, že sa farmaceuticky účinné množstvo prinajmenšom jednej

zlúčeniny všeobecného vzorca I definovanej v niektorom z nárokov 1 až 8 alebo niektorej z jej farmaceuticky prijateľných adičných solí inkorporuje do farmaceuticky prijateľného excipientu, vehikula alebo nosičového materiálu.

13. Spôsob podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že sa farmaceuticky prijateľný prostriedok formuluje do formy želatínovej kapsule alebo tabletky obsahujúcej 1 miligram až 1 000 miligramov účinnej zložky, alebo do formy prípravku pre injekcie obsahujúceho 0,1 miligramu až 500 miligramov účinnej zložky.