

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2001 - 3660**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.04.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/295507**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.01.2002**  
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/10250**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/66583**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup> :

**C 07 D 471/04**

**A 61 K 31/4375**

**A 61 P 35/00**

//(C 07 D 471/04, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:

**AMERICAN CYANAMID COMPANY, Madison, NJ,  
US;**

(72) Původce:

**Wissner Allan, Ardsley, NY, US;  
Hamann Philip Ross, Garnerville, NY, US;  
Yamashita Ayako, Englewood, NJ, US;**

(74) Zástupce:

**Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované 3-kyano-(1,7),(1,5) a (1,8)-  
naftyridinové inhibitory tyrosinových kináz**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, kde A'' je dvojitý zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří zbytky (a, b, c), vhodné jako inhibitory proteinových tyrosinových kináz.

Substituované 3-kyano-[1,7], [1,5] a [1,8]-naftyridinové inhibitory tyrosinových kináz

#### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká některých substituovaných 3-kyano-[1,7], [1,5] a [1,8]-naftyridinových sloučenin a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují působení některých proteinových tyrosinových kináz (PTK) receptorů růstového faktoru a dalších proteinových kináz, čímž inhibují abnormální růst buněk některých typů.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou proto vhodné pro léčení některých chorob, které jsou výsledkem deregulace těchto PTK. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou protirakovinná činidla a jsou vhodné pro léčení rakoviny u savců. Navíc jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné pro léčení nebo inhibici polycystické choroby ledvin a kolonických polypů u savců.

Tento vynález se také týká výroby uvedených 3-kyano-[1,7], [1,5] a [1,8]-naftyridinů, jejich použití pro léčení rakoviny a polycystické choroby ledvin a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

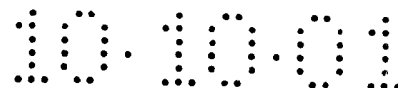
#### Dosavadní stav techniky

Proteinové tyrosinové kinázy jsou třídou enzymů, které katalyzují transfer fosfátové skupiny z ATP na zbytek tyrosinu umístěný na proteinovém substrátu. Proteinové tyrosinové kinázy jasně hrají důležitou úlohu při normálním buněčném růstu. Řada proteinů receptorů růstového faktoru funguje jako tyrosinové kinázy a při tomto procesu ovlivňují signalizaci. Interakce růstových faktorů s těmito receptory je nezbytným prvkem

normální regulace buněčného růstu. Za určitých podmínek se ale tyto receptory mohou vymknout regulaci následkem buď mutace nebo nadměrné exprese. Výsledkem toho je nekontrolovaná proliferace buněk, která může vést k nádorovému bujení a nakonec k chorobě známé jako rakovina [Wilks A.F., Adv. Cancer Res. 60, 43 (1993) a Parsons J.T.; Parsons, S.J., Important Advances in Oncology, DeVita V.T. Ed., J.B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)].

Mezi kinázy receptorů růstového faktoru a jejich protoonkogeny, které byly popsány a které jsou cílem sloučenin podle předkládaného vynálezu, patří kinázy receptorů epidermálního růstového faktoru (EGF-R kináza, proteinový produkt erbB onkogenu), což je látka produkovaná erbB-2 (také označovaným jako neu nebo HER2) onkogenem. Protože je fosforylace nezbytným signálem pro dělení buněk a protože nadměrná exprese nebo mutace kinázy byla spojena s rakovinou, měl by inhibitor této akce a inhibitor proteinové tyrosinové kinázy velkou terapeutickou hodnotu pro léčení rakoviny a dalších chorob spojených s nekontrolovaným nebo abnormálním buněčným růstem.

Například nadměrná exprese produktu receptorové kinázy erbB-2 onkogenu byla popsána ve spojení s rakovinou prsu a vaječníků [Slamon D. J. a další, Science 244, 707 (1989) a Science 235, 1146 (1987)]. Deregulace EGF-R kinázy byla popsána ve spojení s nádory kůže [Reiss M. a další, Cancer Res. 51, 6254 (1991)], nádory prsu [Macias A. a další, Anticancer Res. 7, 459 (1987)], a nádory dalších důležitých orgánů [Gulick W.J., Brit. Med. Bull. 47, 87 (1991)]. Kvůli důležitosti role hrané deregulovanými receptorovými kinázami v patogenezi rakoviny se řada současných studií zabývá vývojem specifických PTK inhibitorů jako potenciálních protirakovinných léčiv [některé současné



přehledy: Burke T.R., *Drugs Future* 17, 119 (1992) a Chang C.J.; Geahlen R.L., *J. Nat. Prod.* 55, 1529 (1992)].

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují aktivitu kinázy EGF-R a jsou proto vhodné pro léčení některých stadií chorob jako je rakovina, které jsou alespoň částečně výsledkem deregulace tohoto receptoru. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také vhodné pro léčení a prevenci některých pre-kanceróz jako je růst polypů v tlustém střevě, které jsou alespoň částečně výsledkem deregulace tohoto receptoru.

Je také známo, že deregulace EGF receptorů je faktorem růstu epitelových cyst při chorobě popsané jako polycystická choroba ledvin [Du J., Wilson P. D., *Amer. J. Physiol.* 269(2 Pt 1), 487 (1995); Nauta J. a další, *Pediatric Research* 37(6), 755 (1995); Gattone V.H. a další, *Developmental. Biology* 169(2), 504 (1995); Wilson P.D. a další, *Eur. J. Cell Biol.* 61(1), 131, (1993)]. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které inhibují katalytickou funkci EGF receptorů jsou proto vhodné pro léčení této choroby.

Hlavní cestou buněčné signální převodní kaskády z růstových faktorů na buněčné jádro je cesta mitogenem aktivované proteinové kinázy (MAPK). Cesta zahrnuje kinázy na dvou úrovních: MAP kináza kinázy (MAPKK) a jejich substráty MAP kináz (MAPK). Ve skupině MAP kináz existují různé isoformy. Přehled viz. Rony Seger a Edwin G. Krebs, *FASEB* 9, 726, červen 1995. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou inhibovat působení dvou těchto kináz: MEK tj. MAP kináza kinázy a jejího substrátu ERK tj. MAP kinázy. MEK se aktivuje fosforylací na dvou serinových zbytcích proti proudu kinázy, což jsou členové skupiny raf. Po aktivaci katalyzuje MEK fosforylaci na threoninovém a tyrosinovém zbytku ERK. Aktivovaný ERK pak fosforyluje a

aktivuje transkripční faktory v jádře jako je *fos* a *jun* nebo další buněční cíle PXT/SP sekvencemi. ERK tj p42 MAPK je popsána jako nezbytná pro buněčnou proliferaci a diferenciaci. Nadměrná exprese a/nebo nadměrná aktivace MEK nebo ERK byly popsány u lidí ve spojení s různými druhy rakoviny; například Vimala S. Sivaraman, Hsien-yu Wang, Gerard J. Nuovo a Craig C. Malbon, J. Clin. Invest. 99, 7. dubna 1997). Bylo dokázáno, že inhibice MEK brání aktivaci ERK a následné aktivaci ERK substrátů v buňkách, což vede k inhibici stimulace buněčného růstu a k obratu fenotypu ras-transformovaných buněk (David T. Dudley, Long Pang, Stuart J. Decker, Alexander J. Bridges a Alan R. Saltiel, PNAS 92, 7686, srpen 1995). Protože (jak je ukázáno níže) sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou inhibovat dvojité působení MEK a ERK, jsou vhodné pro léčení chorob jako je rakovina, které se vyznačují nekontrolovanou buněčnou proliferací a které alespoň částečně závisí na MAPK cestě.

Kináza epitelových buněk (ECK) je receptorová proteinová tyrosinová kináza (RPTK), která patří do skupiny EPH (erythropoietin produkující hepatom tj. nádor jaterních buněk). Přestože byla původně popsána jako epitelová kmenově specifická tyrosinová kináza, ukázalo se později, že exprese ECK probíhá ve cévních endotelových buňkách, buňkách hladké svaloviny a fibroblastech. ECK je transmembránový glykoprotein typu I s extracelulární ligand vážící doménou tvořenou regionem bohatým na cystein následovanou třemi opakováními fibronektinu typu III. Intracelulární domain ECK má tyrosinovou kinázovou katalytickou doménu, která zahajuje signální převodní kaskádu reflektující funkci ECK. ECK se váže a následně se aktivuje svým proti-receptorem, což je ligand pro Eph-spojenou kinázu (LERK)-1, což je okamžitý časně odpovídající genový produkt



snadno indukovatelný (rodově neomezeným způsobem) s prozánětlivými cytokiny jako je IL-1 nebo TNF. Rozpustný LERK-1 byl posán částečně jako stimulant angiogeneze při stimulaci ECK u myšího modelu rohovkové angiogeneze.

Na rozdíl od zdravých provádí rakovinné buňky různých druhů značnou expresi LERK-1 a tato exprese může být dále podpořena hypoxií a prozánětlivými cytokiny. Řada těchto nádorových buněk také provádí silnější expresi ECK než normální buňky, což vede k možnosti autokrynní stimulace prostřednictvím interakce ECK a LERK-1. Zvýšená exprese ECK a LERK-1 byla popsána ve spojení s transformací melanomu z neinvazivní horizontální růstové fáze na velmi invazivní vertikálně rostoucí metastázuující melanom. Vzájemná interakce ECK a LERK-1 se kvůli svým účinkům na angiogenézi považuje za podporující nádorový růst. Proto může být inhibice aktivity ECK tyrosinové kinázy, která ovlivňuje signální kaskádu indukovanou její vazbou a zesílením s LERK-1, terapeuticky účinná při léčení rakoviny, zánětlivých chorob a hyperproliferativních poruch. Jak je uvedeno níže, inhibují sloučeniny podle předkládaného vynálezu aktivitu ECK tyrosinové kinázy, a proto jsou vhodné pro léčení výše uvedených chorob.

Růst většiny závažných nádorů je závislý na angiogenézi zahrnující aktivaci, proliferaci a migraci cévních endotelových buněk a jejich následnou diferenciaci do kapilár. Angiogenizace nádorů jim umožňuje přístup ke krevnímu kyslíku a živinám a také jim umožňuje odpovídající promývání. Proto je inhibice angiogeneze důležitou léčebnou strategií nejen u rakoviny ale i u řady chronických chorob jako je revmatická artritida, psoriasis, diabetická retinopatie, stařecké skvrny na kůži atd. Nádorové buňky produkují řadu angiogenických látek. Jednou z nich je cévní endotelový růstový faktor (VEGF). VEGF

(homodimerní disulfidicky spojený člen skupiny PDG) je endotelový buněčně specifický mitogen a je u něj popsáno, že působí velké zvýšení propustnosti cévního endotelu v zasažených tkáních. VEGF je také faktor pro přežití proti stárnutí endotelových buněk. Téměř všechny tkáně s jádrem v těle mají schopnost exprese VEGF jako odpovědi na různé stimuly jako je hypoxie, odnětí glukosy, produkty progresivní glykace, zánětlivé cytokiny atd.

Růst podporující angiogenický účinek VEGF je silně ovlivněn jeho signálním receptorem Kinázy vložené Domény obsahující Receptor (KDR). Exprese KDR je u většiny endotelových buněk malá; ale aktivace angiogenickými činidly vede ke značné podpoře KDR v endotelových buňkách. Většina krevních cév s angiogenézí vykazuje velkou expresi KDR. KDR je receptorová proteinová tyrosinová kináza s extracelulární VEGF-vázající doménou tvořenou 7 imunoglobulinovými doménami a cytoplasmickou doménou obsahující katalytickou doménu tyrosinové kinázy rozštěpenou vloženou kinázovou oblastí. Vazba na VEGF způsobuje dimerizaci KDR, což vede k její autofosforylaci a zahájení signální kaskády. Aktivita tyrosinové kinázy KDR je nezbytná při řízení jejího funkčního účinku na jako receptoru pro VEGF. Inhibice KDR-řízeného funkčního účinku prostřednictvím inhibice katalytické aktivity KDR se považuje za důležitou léčebnou strategii při léčení stavů chorob, jako je rakovina, které závisí na růstu krevních cév. Jak je uvedeno níže, sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují aktivitu KDR tyrosinové kinázy a jsou proto vhodné pro léčení výše uvedených stavů chorob.

Src skupina cytoplasmických proteinových tyrosinových kináz je tvořena minimálně osmi členy, kteří se účastní různých

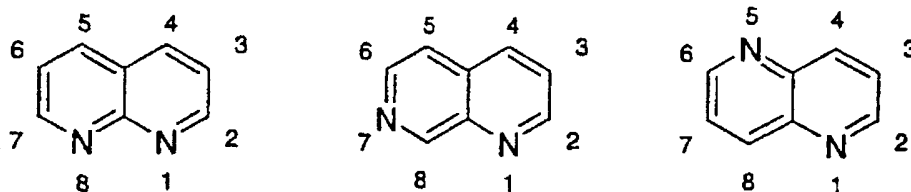


signálních cest (Schwartzberg P. L., Oncogen 17, 1463-1468, 1998). Prototypem člena této skupiny tyrosinových kináz je p60<sup>src</sup> (Src). Src se účastní proliferace a migrace u buněk řady typů. Několik studií uvádí zvýšení aktivity Src v nádorech prsu, tlustého střeva (90 %), slinivky (>90 %) a jater (>90 %). Velké zvýšení aktivity Src je také spojeno s metastázou (>90 %) a špatnou prognózou. Působení proti smyslu Src brání růstu nádorových buněk tlustého střeva u nahých myší (Staley a další, Cell Growth & Differentiation, 8(3): 269-74, 1997), což napovídá, že by Src inhibitory měly zpomalit růst nádoru. Kromě jejich role při proliferaci buněk Src také působí mechanismu odpovědi na stres včetně odpovědi na hypoxii a studie na nahých myších s nádory tlustého střeva a expresí proti smyslu Src vykázaly sníženou vaskularizaci (Elis a další, J. Biol. Chem. 273(2): 1052-7, 1998), což napovídá, že Src inhibitory mohou působit proti angiogenezi i proto proliferaci. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují Src kinázu a jsou proto vhodné pro léčení chorobných stavů, které alespoň částečně závisí na deregulací Src kináz.

Kromě výše uvedeného použití jsou některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné pro přípravu jiných sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou některé substituované 3-kyano-[1,7], [1,5] a [1,8]naftyridiny. V této patentové přihlášce se číslují naftyridinové kruhové systémy následujícím způsobem:





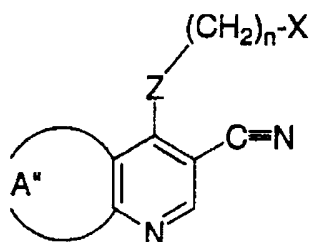
Inhibitory tyrosinových kináz jsou i některé 3-kyano-chinolinové deriváty popsané v přihlášce WO-9843960. Patenty US-5780482 a přihláška WO-9500511 popisují některé kondenzované 4-aminopyridinové sloučeniny, které mají antirevmatické účinky a mohou v poloze 3 obsahovat kyanoskupinu. Přihláška WO-9813350 popisuje některé naftyridiny, které jsou inhibitory VEGF, ale tyto inhibitory nemají důležitý 3-kyano-substituent.

Jako inhibitory proteinových tyrosinových kináz jsou známé i některé chinazolinové deriváty. Přihláška EP-520722 popisuje 4-anilinochinazoliny, které obsahují v polohách 5 až 8 jednoduché substituenty jako je chlor, trifluormethylová nebo nitroskupina. Přihláška EP-566226 a US-5616582 jsou podobné ale se značně větším množstvím substituentů v polohách 5 až 8. Přihláška WO-9609294 popisuje sloučeniny s podobnými substituenty v polohách 5 až 8 a substituentem v poloze 4, které tvoří některé polycyklické kruhové systémy. Některé jednoduché substituované chinazoliny jsou také popsané v přihláškách WO-9524190, WO-9521613 a WO-9515758. Přihlášky EP-602851 (US-5580870) a WO-9523141 popisují podobné chinazolinové deriváty, kde může arylová skupina připojená v poloze 4 nabývat různých heterocyklických kruhových struktur. Přihláška EP-635498 a US-5475001 popisují některé chinazolinové deriváty, které mají mezi substituenty v poloze 6 alkenoylaminoskupiny a alkynoylaminoskupiny a v poloze 7 atom halogenu. Přihlášky WO-9519774 a WO-9823613 popisují sloučeniny, kde může být jeden nebo několik atomů uhlíku v polohách 5 až 8

chinazolinu nahrazeno heteroatomy, což vede k široké škále bicyklických systémů, kde je na levé straně 5 a 6-členný heterocyklický kruh a navíc na tomto kruhu může být řada substituentů. Přihláška EP-682027-A1 popisuje některé pyrrol-pyrimidinové inhibitory PTK. Přihláška WO-9519970 popisuje sloučeniny, kde je aromatický kruh na levé straně základního chinazolinu nahrazen řadou různých heterocyklů, takže jsou výsledné inhibitory tricyklické.

### Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny vzorce I:



(I)

kde:

X cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, která může být popřípadě popřípadě substituovaná jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

X je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina; nebo

X je bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina obsahující 8 až 12 atomů, kde bicykloheteroarylová skupina obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde může být bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina popřípadě mono-, di-, tri- nebo tetra-substituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxy skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxy skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina; nebo

X je zbytek  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{E} \\ \diagdown \\ \text{T} \\ \diagup \\ \text{L} \end{array}$  ;

E je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina;

T substituovaný na E atomu uhlíku a je to skupina  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$  nebo skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}$ ;

L je fenylová skupina; nebo

L je 5- nebo 6-členná heteroarylová skupina, kde heteroarylový kruh obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde heteroarylový kruh může být popřípadě mono- nebo di-substituovaný substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsa-

hující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

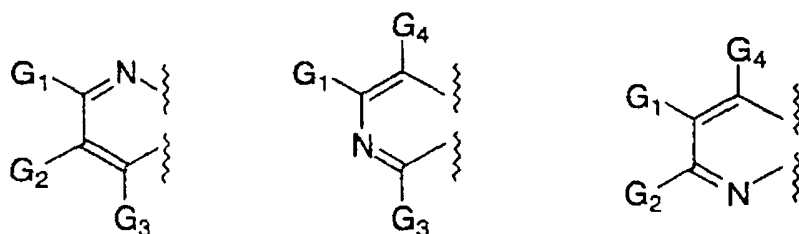
pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina jsou zbytky pyridinu, pyrimidinu nebo benzenu, které mohou být popřípadě mono-, di- nebo tri-substituované substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, benzoylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylamino-

alkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

Z je skupina -NH-, skupina -O-, skupina -S- nebo skupina -NR-;

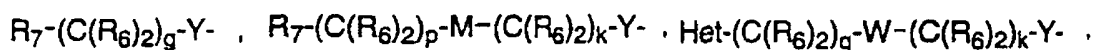
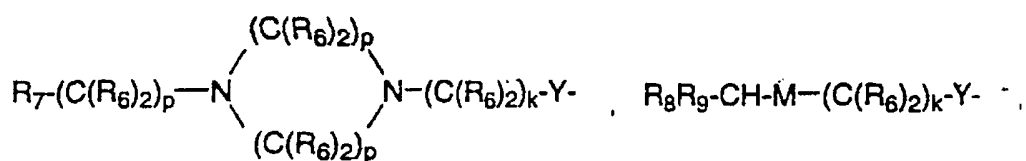
R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku;

A'' dvojvazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří



skupina  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  a  $G_4$  jsou každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxymethylová skupina, halogenmethylová skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkenoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkynoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 karbon atomů, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonamid skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylsulfon-

amidoskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzylová skupina, aminoskupina, hydroxyaminoskupina, alkoxyaminoskupina obsahující 1 až 4 atomů uhlíku, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, N-alkylkarbamoylová skupina, N,N-dialkylkarbamoylová skupina, N-alkyl-N-alkenylaminoskupina obsahující 4 až 12 atomů uhlíku, N,N-dialkenylaminoskupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, skupina  $R_2NH$ , skupiny



s výhradou, že skupiny  $G_3$  a  $G_4$  nejsou skupina  $R_2N-H$ ;

Y dvojbazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-S-$ , skupina  $-O-$ , skupina  $-(CH_2)_a-$  a skupina  $-NR_6-$ ;

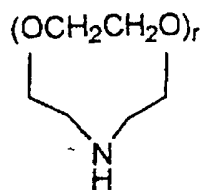
$R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-OR_6$ , skupina  $-J$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ ;

M je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$ , skupina  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  nebo skupina  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$  nebo chemická vazba;



Het je heterocyklický zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří morfolin, thiomorfolin, thiomorfolin-S-oxid, thiomorfolin S,S-dioxid, piperidin, pyrrolidin, aziridin, pyridin, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, thiazol, thiazolidin, tetrazol, piperazin, furan, thiofen, tetrahydrothiofen, tetrahydrofuran,



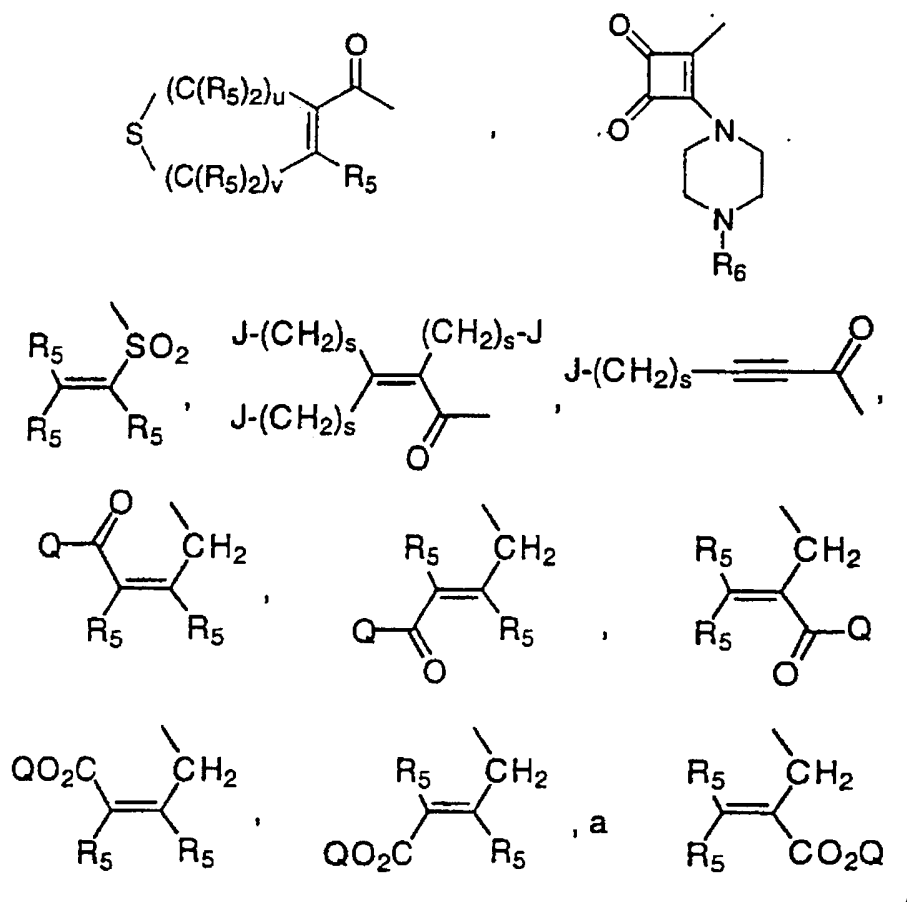
dioxan, 1,3-dioxolan, tetrahydropyran a

které mohou být popřípadě mono- nebo di-substituované na atomu uhlíku skupinou  $R_6$ , hydroxyskupinou, skupinou  $-N(R_6)_2$ , skupinou  $-OR_6$ , skupinou  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  nebo skupinou  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ ; popřípadě mono-substituované na atomu dusíku skupinou  $R_6$ ; a popřípadě mono- nebo di-substituované na nasyceném atomu uhlíku dvajvaznými zbytky  $-O-$  nebo  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

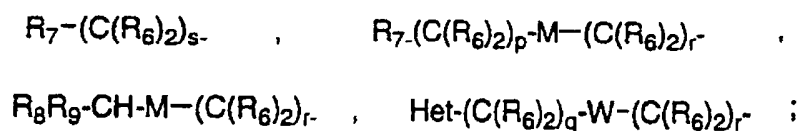
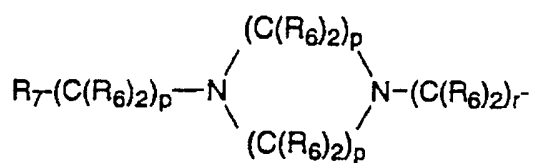
$R_6$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, azidoskupina, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, karboxylová skupina, karboalkoxy skupina





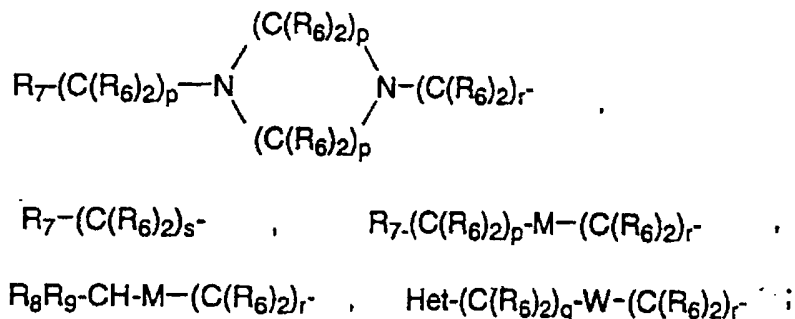


$R_3$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku a skupiny



$R_5$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6

atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, skupiny



$R_8$  a  $R_9$  jsou každý nezávisle skupina  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  nebo skupina  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J je nezávisle atom vodíku, chloru, fluoru nebo bromu;

Q je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo atom vodíku;

$a = 0$  až  $1$ ;  $g = 1$  až  $6$ ;  $k = 0$  až  $4$ ;  $n = 0$  až  $1$ ;  $m = 0$  až  $3$ ;  $p = 2$  až  $4$ ;  $q = 0$  až  $4$ ;  $r = 1$  až  $4$ ;  $s = 1$  až  $6$ ;  $u = 0$  až  $4$  a  $v = 0$  až  $4$ , kde součet  $u+v = 2$  až  $4$ ;

nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli,

za předpokladu, že

pokud  $R_6$  je alkenylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, je tato alkenylová skupina nebo alkynylová skupina navázána na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

a za předpokladu, že

pokud je zbytek  $R_3$  navázán na atom síry, nemůže to být atom vodíku, karboxylskupina, karboalkoxy skupina nebo karboalkylová skupina;

a za předpokladu, že

pokud Y je skupina  $-NR_6-$  a  $R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ , pak  $g = 2$  až  $6$ ;

pokud M je skupina  $-O-$  a  $R_7$  je skupina  $-OR_6$ , pak  $p = 1$  až  $4$ ;

pokud Y je skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

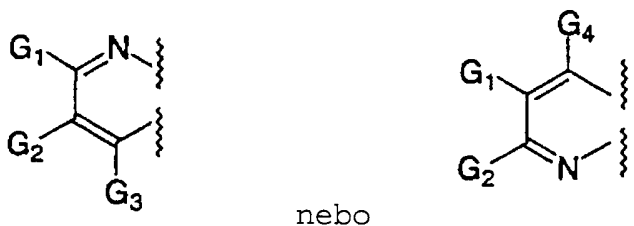
pokud Y je skupina  $-O-$  a M nebo W je skupina  $-O-$ , pak  $k = 1$  až  $4$ ;

pokud není vazba s Het navázaným přes atom dusíku, pak  $q = 2$  až  $4$  a

pokud W je vazba s Het navázaným přes atom dusíku a Y je skupina  $-O-$  nebo skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

a nakonec za předpokladu, že

pokud  $A''$  je skupina



$n = 0$ ,

Z je skupina NH,

$G_1$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, alkoxy skupina, hydroxy skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo fenoxyskupina, a

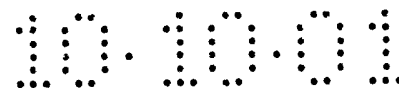
$G_2$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, hydroxy skupina, karboxyalkylová skupina, karboalkoxyalkylová

skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, halogenmethylová skupina, karboxylová skupina, karboalkoxy skupina, alkanoylaminoskupina nebo alkenoylaminoskupina,

pak X nemůže být pyridinylový, pyrimidinylový nebo fenylový kruh, který je substituovaný hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou.

Farmaceuticky upotřebitelné soli jsou soli odvozené od organických a anorganických kyselin jako je octová, mléčná, citrónová, vinná, jantarová, maleinová, malonová, glukonová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, dusičná, sírová, methansulfonová a podobné známé upotřebitelné kyseliny.

Výhodné bicyklické arylové nebo bicyklické heteroarylové kruhové systémy jsou naftalen, 1,2,3,4-tetrahydronaftalen, tetralin, indan, 1-oxo-indan, 1,2,3,4-tetrahydrochinolin, naf tyridin, benzofuran, 3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran, benzo thiafen, 1,1-dioxobenzothiafen, indol, 2,3-dihydroindol, 1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, benzotriazol, 1H-indazol, indolin, benzopyrazol, 1,3-benzodioxol, benzooxazol, purin, ftalimid, kumarin, chromon, chinolin, terahydrochinolin, iso chinolin, benzimidazol, chinazolin, pyrido[2,3-b]pyridin, pyri do[3,4-b]pyrazin, pyrido[3,2-c]pyridazin, pyrido[3,4-b]pyridin, 1H-pyrazol-[3,4-d]pyrimidin, 1,4-benzodioxan, pteridin, 2(1H)-chinolon, 1(2H)-isochinolon, 2-oxo-2,3-dihydrobenzthia zol, 1,2-methylendioxybenzen, 2-oxindol, 1,4-benzisoxazin, benzothiazol, chinoxalin, chinolin-N-oxid, isochinolin-N-oxid, chinoxalin-N-oxid, chinazolin-N-oxid, benzoazin, fthalazin, 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrofthalazin, 2-oxo-1,2-dihydrochino lin, 2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin, 2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]di-azepin nebo cinnoli.



Pokud L je 5- nebo 6-členný heteroarylový kruh, patří mezi výhodné heteroarylové kruhy pyridin, pyrimidin, imidazol, thiazol, thiazolidin, pyrrol, furan, thiofen, oxazol nebo 1,2,4-triazol.

Jeden nebo oba kruhy bicyklické arylové skupiny nebo bicyklické heteroarylové skupiny mohou být zcela nenasycené, částečně nasyčené nebo zcela nasyčené. Oxo-substituent na bicyklické arylové skupině nebo bicyklické heteroarylové skupině znamená, že jeden z atomů uhlíku má karbonylovou skupinu. Thio-substituent na bicyklické arylové skupině nebo bicyklické heteroarylové skupině znamená, že jeden z atomů uhlíku má thiokarbonylovou skupinu. Pokud sloučenina podle předkládaného vynálezu obsahuje skupinu, která obsahuje heteroarylový kruh, tento heteroarylový kruh neobsahuje v kruhu vazby O-O, S-S nebo S-O.

Pokud L je 5- nebo 6-členný heteroarylový kruh, může být zcela nenasycený, částečně nasyčený nebo zcela nasyčený. Heteroarylový kruh může být navázán k T přes atom uhlíku nebo atom dusíku. Oxo-substituent na heteroarylovém kruhu znamená, že jeden z atomů uhlíku má karbonylovou skupinu. Thio-substituent na heteroarylovém kruhu znamená, že jeden z atomů uhlíku má thiokarbonylovou skupinu.

Alkylové části skupin jako je alkylová skupina, alkoxykupina, alkanoyloxyskupina, alkoxy-methylová skupina, alkanoyloxy-methylová skupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylsulfonamid skupina, karboalkoxykupina, karboalkylová skupina, karboxyalkylová skupina, karboalkoxyalkylová skupina, alkanoylaminoskupina, N-alkylkarbamoylová skupina, N,N-dialkylkarbamoylová skupina, N-alkylaminoalkoxykupina a N,N-dialkylaminoalkoxykupina zahrnují přímé i rozvětvené

uhlíkové řetězce. Alkenylové části skupin jako je alkenylová skupina, alkenoyloxymethylová skupina, alkenyloxyskupina, alkenylsulfonamid skupina zahrnují přímé i rozvětvené uhlíkové řetězce a jedno nebo několik nenasycených míst a všechny možné konfigurační isomery. Alkynylové části skupin jako je alkynylová skupina, alkynoyloxymethylová skupina, alkynylsulfonamid skupina, alkynyloxyskupina zahrnují přímé i rozvětvené uhlíkové řetězce a jedno nebo několik nenasycených míst.

Karboxyskupina je zbytek  $-CO_2H$ . Karboalkoxyskupina obsahující 2-7 atomů uhlíku je zbytek  $-CO_2R''$ , kde  $R''$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Karboxyalkylová skupina je zbytek  $HO_2C-R'''$ , kde  $R'''$  je dvojitá alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Karboalkoxyalkylová skupina je zbytek  $R''O_2C-R'''$ , kde  $R'''$  je dvojitá alkylová skupina a  $R''$  a  $R'''$  mají dohromady 2 až 7 atomů uhlíku. Karboalkylová skupina je zbytek  $-COR''$ , kde  $R''$  alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Alkanoyloxyskupina je zbytek  $-OCOR''$ , kde  $R''$  alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Alkanoyloxymethylová skupina je zbytek  $R''CO_2CH_2-$ , kde  $R''$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Alkoxy-methylová skupina je zbytek  $R''OCH_2-$ , kde  $R''$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Alkylsulfinylová skupina je zbytek  $R''SO-$ , kde  $R''$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Alkylsulfonylová skupina je zbytek  $R''SO_2-$ , kde  $R''$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Alkylsulfonamid skupina, alkenylsulfonamid skupina, alkynylsulfonamid jsou zbytky  $R''SO_2NH-$ , kde  $R''$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku. N-alkylkarbamoylová skupina je zbytek  $R''NHCO-$ , kde  $R''$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů

uhlíku. N,N-Dialkylkarbamoylová skupina je zbytek  $R''R'NCO-$ , kde  $R''$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  $R'$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a  $R'$  a  $R''$  jsou stejné nebo různé. X je výhodně fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika zbytky ze skupiny, kterou tvoří methylová skupina, hydroxyskupina, fenoxyskupina nebo atom halogenu. Pokud X je substituovaná, je výhodná mono-, di- nebo tri-substituce s tím, že mono- a di-substituce je nejvýhodnější. Je výhodné pokud je alespoň jeden ze substituentů  $G_3$  a  $G_4$  atom vodíku a nejvýhodnější je, pokud jsou oba atomy vodíku. Také je výhodné, pokud je X fenylový kruh, že Z je skupina  $-NH-$  a  $n = 0$ .

Het je heterocyklus definovaný výše, který může být na uhlíku popřípadě mono- nebo di-substituovaný skupinou  $R_6$ , popřípadě mono-substituovaný na dusíku skupinou  $R_6$ , popřípadě mono- nebo di-substituovaný na uhlíku hydroxyskupinou, skupinou  $-N(R_6)_2$  nebo skupinou  $-OR_6$ , popřípadě mono nebo di-substituovaný na uhlíku skupinou  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  nebo skupinou  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$  a popřípadě mono- nebo di-substituovaný na nasyceném uhlíku dvojnásobnou skupinou  $-O-$  nebo skupinou  $-O(C(R_6)_2)_sO-$  (karbonylová skupina a ketalová skupina). V některých případech, pokud je Het substituovaný skupinou  $-O-$  (karbonyl), může být karbonylová skupina hydratovaná. Pokud je  $q = 0$ , může být Het připojen k W atom uhlíku na heterocyklickém kruhu, nebo pokud je Het dusíkatý heterocyklus, který také obsahuje nasycené vazby uhlík-dusík, může být tento heterocyklus připojen k uhlíku přes dusík (pokud je W vazba). Pokud je  $q = 0$  a Het je dusíkatý heterocyklus, který také obsahuje nenasycenou vazbu uhlík-dusík, může být atom dusíku heterocyklu připojen k atomu uhlíku, pokud je W vazba, a výsledný heterocyklus pak nese pozitivní náboj. Pokud je Het substituovaný skupinou  $R_6$ , může





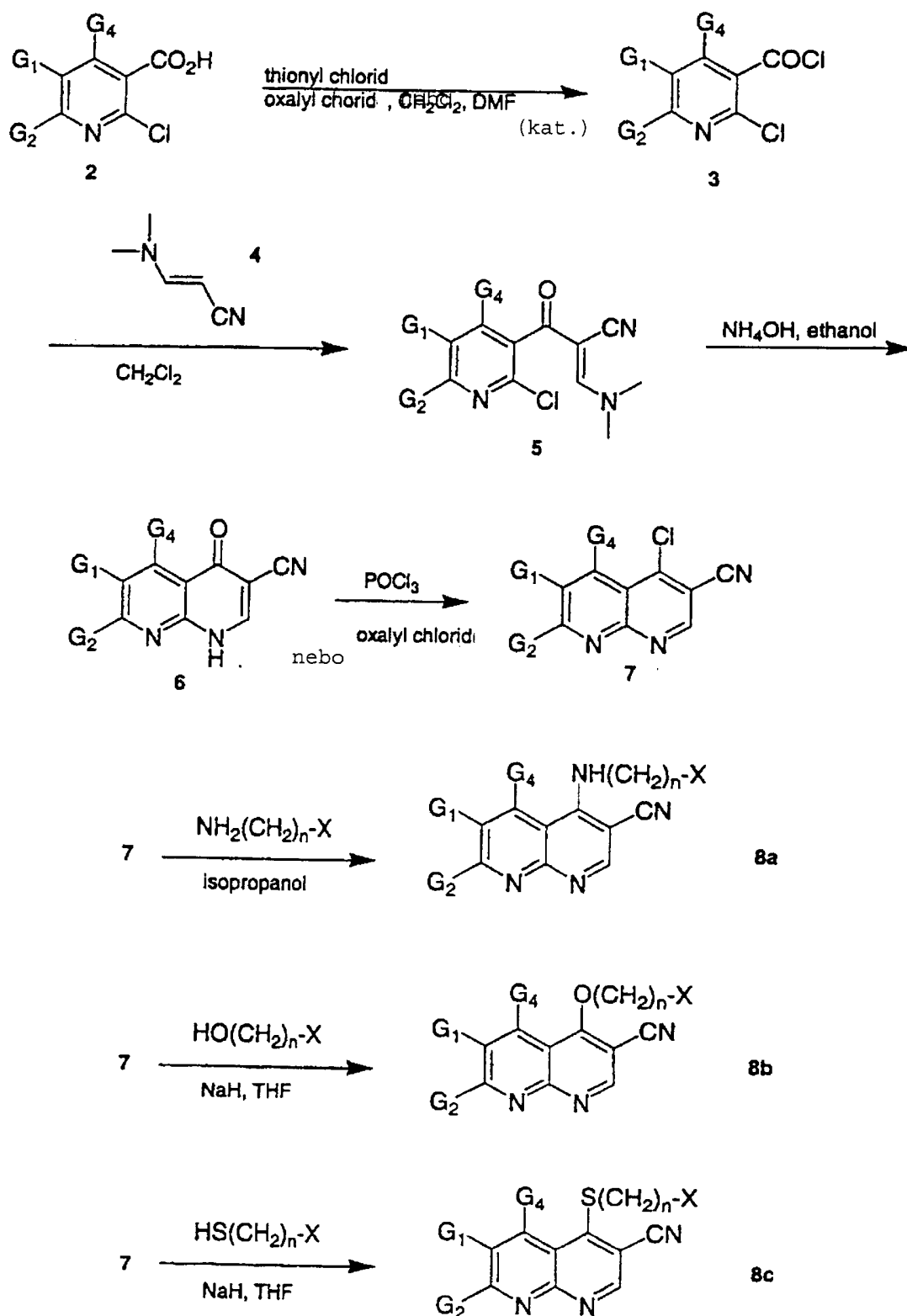
být tato substituce na uhlíku kruhu nebo v případě dusíkatých heterocyklů, které obsahují nasycenou vazbu uhlík-dusík, může být dusík kruhu substituovaný skupinou  $R_6$  nebo v případě dusíkatých heterocyklů, které obsahují nenasycenou vazbu uhlík-dusík, může být dusík kruhu substituovaný skupinou  $R_6$  - v tom případě nese heterocyklus pozitivní náboj. Výhodné heterocykly jsou pyridin, 2,6-disubstituovaný morfolin, 2,5-disubstituovaný thiomorfolin, 2-substituovaný imidazol, substituovaný thiazol, N-substituovaný imidazol, N-substituovaný 1,4-piperazin, N-substituovaný piperidin a N-substituovaný pyrrolidin.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku. V tom případě zahrnují sloučeniny podle předkládaného vynálezu své jednotlivé diastereomery, racemáty a jednotlivé R a S entantiomery. Některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat jednu nebo několik dvojných vazeb. V tom případě zahrnují sloučeniny podle předkládaného vynálezu své všechny možné konfigurační izomer i jejich směsi. Pokud sloučeniny podle předkládaného vynálezu nesou zbytky, které obsahují některé substituenty víc než jednou (například pokud je  $R_7$  skupina  $-NR_6R_6$ ) mohou být tyto substituenty (v tomto případě  $R_6$ ) stejné nebo různé.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze připravit z komerčně dostupných výchozích látek nebo výchozích látek, které lze připravit v literatuře popsány postupem. Konkrétněji zahrnuje příprava sloučenin a meziproductů podle předkládaného vynálezu sloučeniny popsané vzorci 8a až 8c níže ve schématu 1, kde  $X$ ,  $n$ ,  $G_2$ ,  $G_1$  a  $G_4$  jsou definovány výše. Reakce látky 2 s chloračným činidlem jako je thionylchlorid nebo oxalylchlorid v methylenchloridu za použití dimethylformamidu jako

katalyzátoru poskytně chlorid kyseliny vzorce 3. Kondenzace látky 3 s činidlem 4 ve vroucím methylenchloridu poskytně meziprodukt 5. Zahřívání látky 5 s hydroxidem amonným v ethanolu poskytně chinolon 6 nebo odpovídající hydroxynaftyridinový tautomer. Chlorace oxychloridem fosforečným nebo oxalylchloridem poskytně látku 7. Kondenzace látky 7 s různými aminy, aniliny, alkoholy, fenoly, merkaptany a thiofenoly poskytně sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 8a až 8c. Látka 7 může reagovat s aminem nebo anilinem za zahřívání v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, butanol nebo methoxyethanol za získání sloučeniny vzorce 8a, kde Z je skupina -NH-. Reakce látky 7 s merkaptanem nebo thiofenolem v inertním rozpouštědle může probíhat v přítomnosti báze jako je hydrid sodný za získání sloučeniny vzorce 8c, kde Z je skupina -S-. Reakce látky 7 s alkoholem nebo fenolem v inertním rozpouštědle může probíhat za působení báze jako je hydrid sodný za získání sloučeniny vzorce 8b, kde Z je skupina -O-.

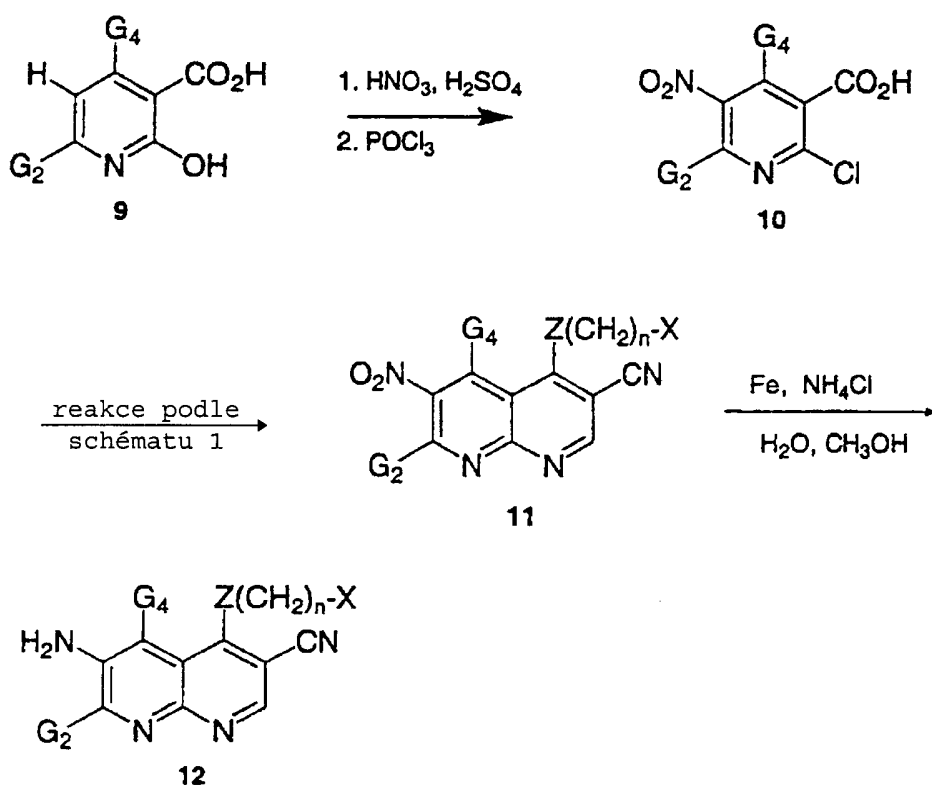
Schéma 1



Příprava sloučenin podle předkládaného vynálezu vzorce 12, což jsou důležité meziprodukty přípravy dalších sloučenin podle

předkládaného vynálezu, je popsána níže ve schématu 2, kde Z, X, n, G<sub>2</sub> a G<sub>4</sub> jsou definovány výše. Nitrace látky 9 dýmavou kyselinou dusičnou a sírovou kyselinou a následná chlorace vroucím oxychloridem fosforečným poskytne látku 10. Postupem popsaným výše ve schématu 1 se látka 10 převede na sloučeninu vzorce 11. Redukce látky 11 pomocí železa a chloridu amonného ve směsi vody a methanolu za varu poskytne sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 12. Sloučeniny vzorce 12 lze pak použít pro přípravu dalších sloučenin podle předkládaného vynálezu.

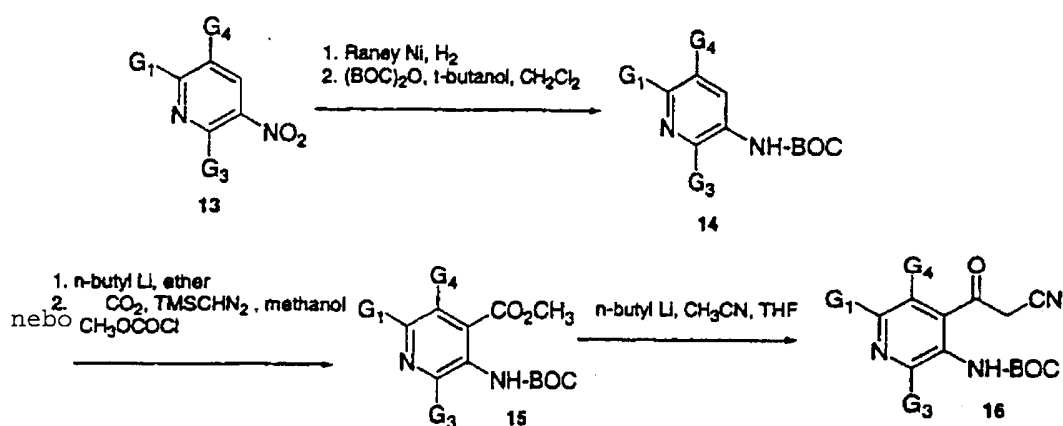
Schéma 2

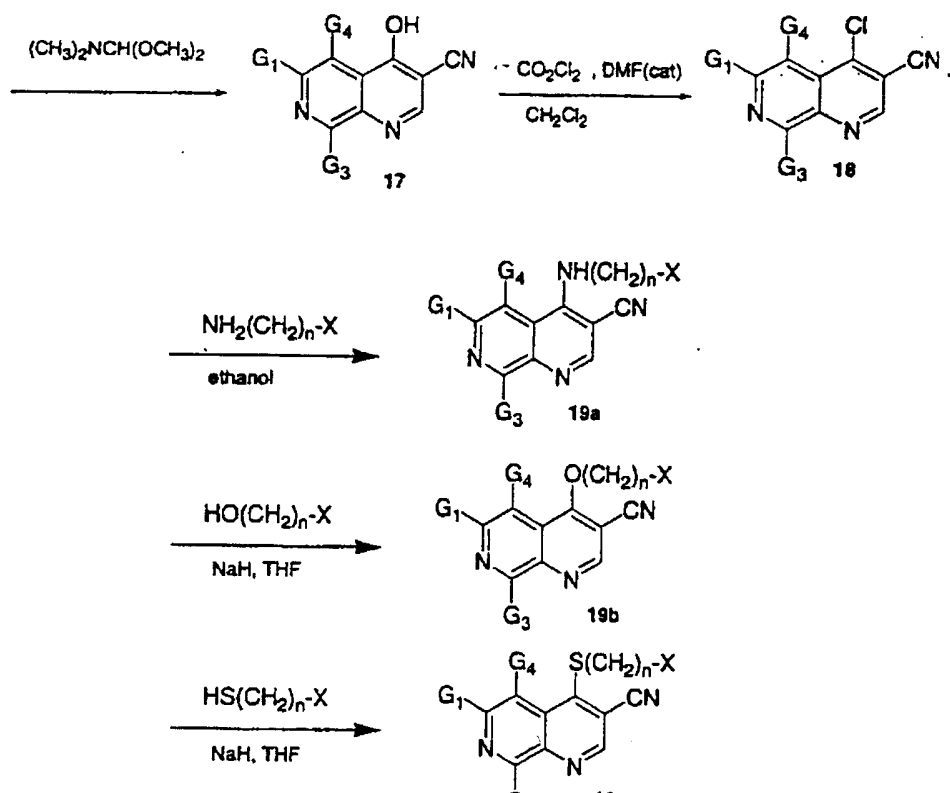


Příprava sloučenin a meziproductů podle předkládaného vynálezu vzorce 19a až 19c je popsána ve schématu 3, kde X, n, G<sub>1</sub>, G<sub>3</sub> a G<sub>4</sub> jsou definovány výše. Redukce nitroskupiny látky 13 vodíkem za katalýzy niklem a následné chránění aminoskupiny jako t-butoxy-karbonátu (skupina BOC) poskytne látku 14. Lithiace

látky 14 v etheru za použití n-butyllithia probíhá při nízké teplotě. Reakce s oxidem uhličitým a následné okyselení poskytne karboxylovou kyselinu, kterou lze převést na methyl-ester reakcí s trimethylsilyldiazomethanem v methanolu. Alternativně může lithiovaná sloučenina reagovat s ethylchlorformiátem za přímého získání látky 15. Lithium-enolát acetonitrilu se připraví v tetrahydrofuranu přidáním acetonitrilu k vychlazenému roztoku n-butyllithia. Přidání tetrahydrofuranového roztoku látky 15 k roztoku lithiovaného acetonitrilu při nízké teplotě poskytne po zpracování látku 16. Reakce látky 16 s dimethylacetalem dimethylformamidu poskytne hydroxynaftyridinový meziprodukt 17 nebo jeho tautomer. Chlorace oxychloridem fosforečným nebo oxalylchloridem poskytne látku 18. Kondenzace látky 18 s různými aminy, aniliny, alkoholy, fenoly, merkaptany a thiofenoly poskytne sloučeniny podle předkládaného vynálezu 19a až 19c.

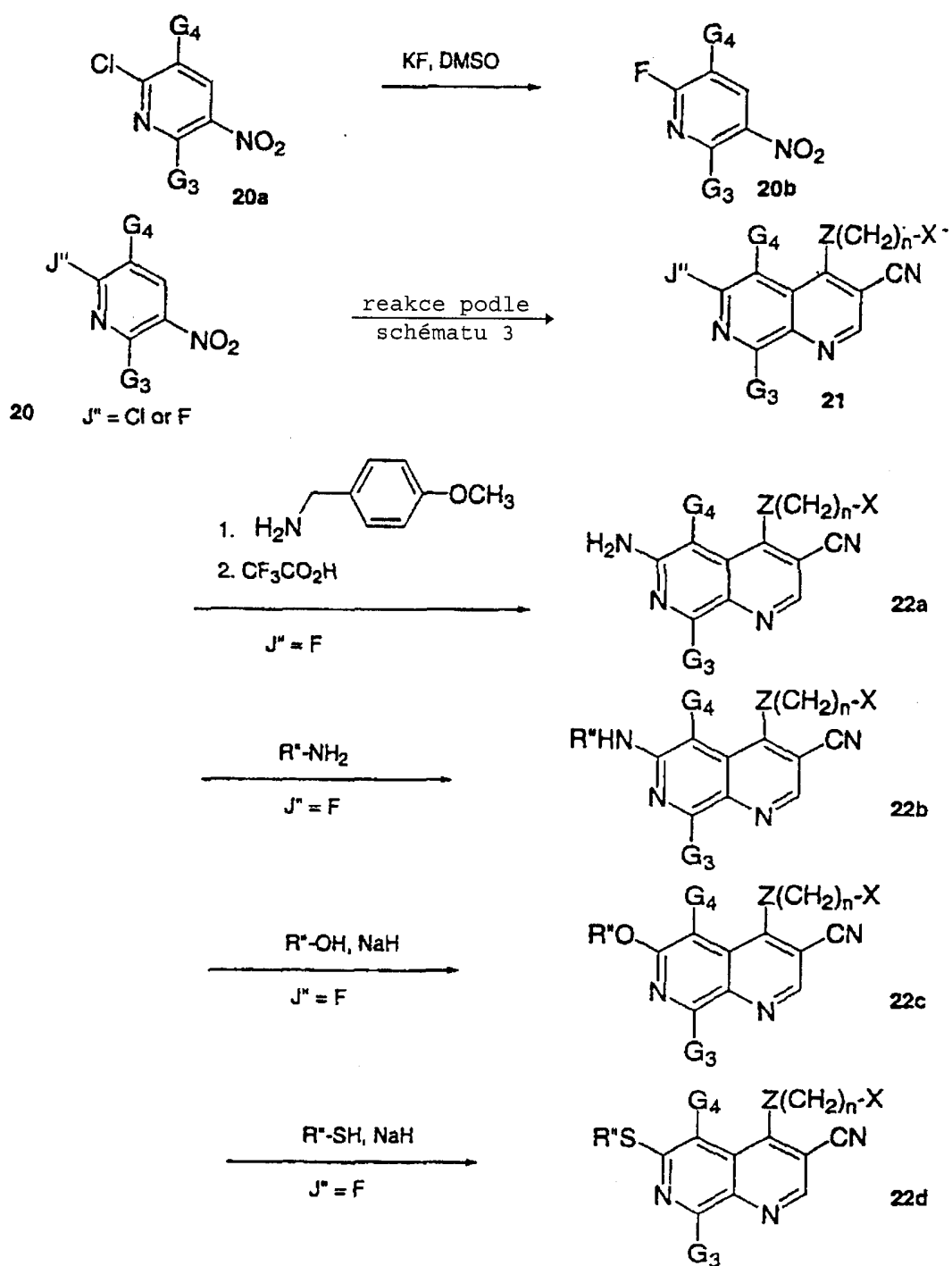
Schéma 3





Příprava sloučenin podle předkládaného vynálezu vzorců 22a až 22d, které jsou důležitými meziprodukty přípravy dalších sloučenin podle předkládaného vynálezu je popsána níže ve schématu 4, kde Z, X, n,  $\text{G}_3$  a  $\text{G}_4$  jsou definovány výše a J' je atom fluoru nebo chloru. Chlorpyridin 20a lze převést na odpovídající fluorpyridin 20b zahříváním jeho roztoku s KF v dimethylsulfoxidu. Postupem uvedeným ve schématu 3 se látka 20 převede na sloučeninu 21. Atom fluoru v látce 21 lze nahradit p-methoxybenzylaminoskupinou zahříváním s p-methoxybenzylaminem v inertním rozpouštědle. Štěpení p-methoxybenzylaminoskupiny trifluoroctovou kyselinou poskytne 6-aminoderivát vzorce 22a. Kondenzace látky 21 s různými aminy, aniliny, alkoholy, fenoly, merkaptany a thiofenoly (některé jsou uvedeny v seznamech A a B níže) poskytne sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorců 22b až 22d.

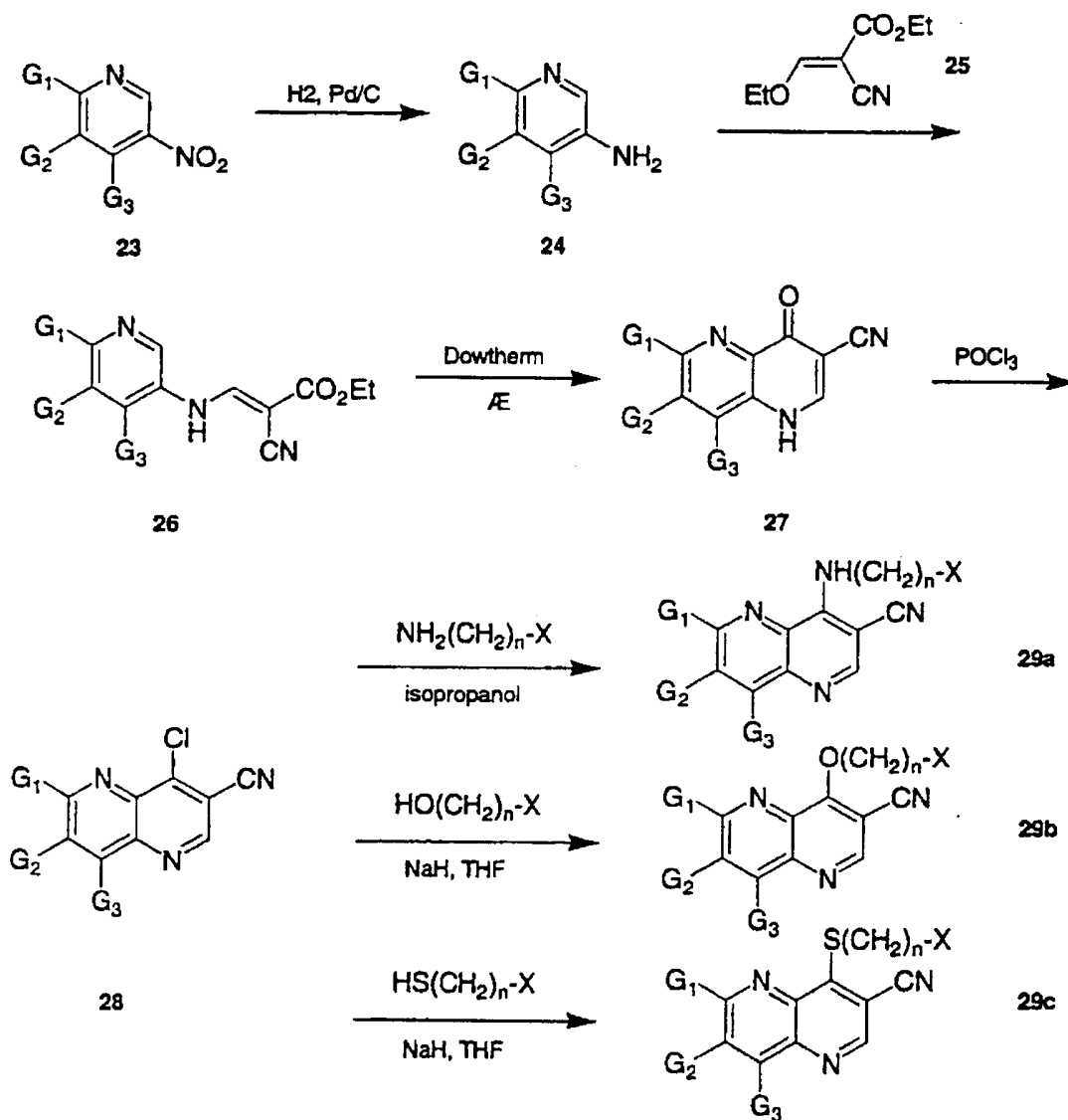
Schéma 4



Příprava sloučenin a meziproduktů podle předkládaného vynálezu vzorců 29a až 29c je popsána ve schématu 5 níže, kde X, n, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> a G<sub>3</sub> jsou definovány výše. Nitro skupina látky 23 může být redukována na aminoskupinu katalytickou hydrogenací v inertním

rozpuštědla. Kondenzace látky 24 a činidla 25 zahříváním bez rozpuštědla poskytne látku 26. Tepelná cyklizace látky 26 ve vrocím Dowthermu nebo difenyletheru poskytne sloučeninu 27 nebo její odpovídající tautomer. Chlorace látky 27 ve vrocím oxychloridu fosforečném poskytne látku 28. Kondenzace látky 28 s různými aminy, aniliny, alkoholy, fenoly, merkaptany a thiofenoly poskytne sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorců 29a až 29c.

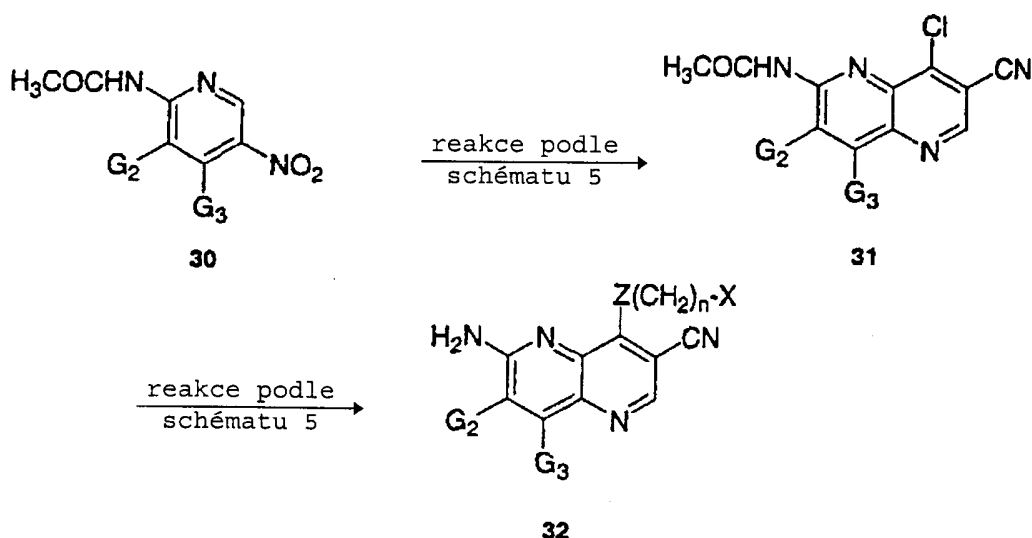
Schéma 5



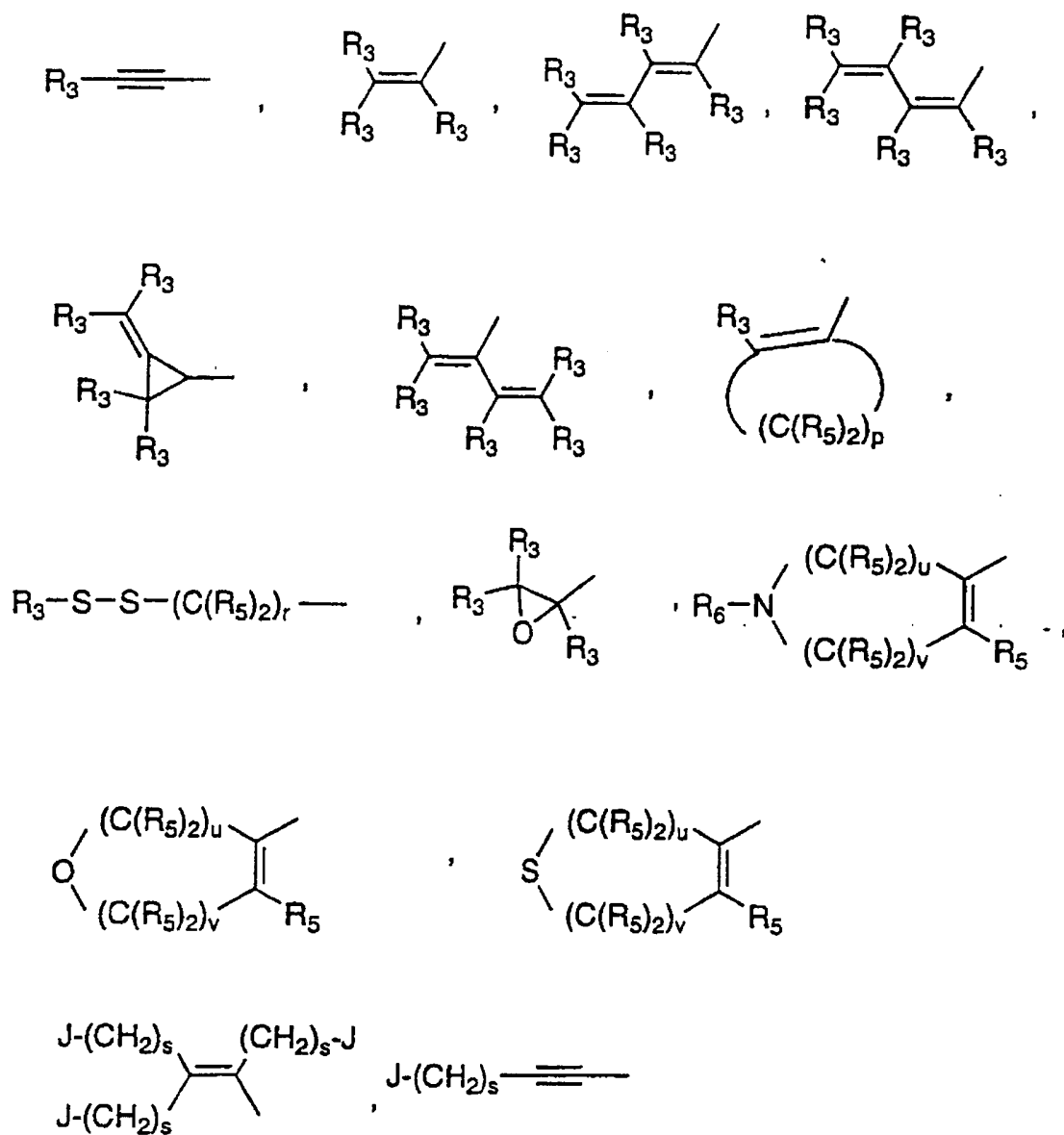


Příprava sloučenin podle předkládaného vynálezu vzorce 32, které jsou důležitými meziprodukty přípravy dalších sloučenin podle předkládaného vynálezu, je popsána níže ve schématu 6, kde Z, X, n, G<sub>2</sub> a G<sub>3</sub> jsou definovány výše. Z výchozí sloučeniny 30, kde je aminoskupina chráněna jako svůj acetátový derivát a za použití postupu ze schématu 5 se získá sloučeniny vzorce 31. Kondenzace látky 31 s různými aminy, aniliny, alkoholy, fenoly, merkaptany a thiofenoly, jak je popsáno ve schématu 5, poskytne sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 32. Podmínky této kondenzace také vedou k odstranění acetátové chránicí skupiny.

Schéma 6



Příprava sloučenin podle předkládaného vynálezu vzorců 36, 38 a 40 je popsána níže ve schématu 7, kde G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, Z, n a X jsou definovány výše. Zbytek R<sub>10</sub> je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (výhodně isobutylová skupina). Zbytek R<sub>2</sub> je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupiny:

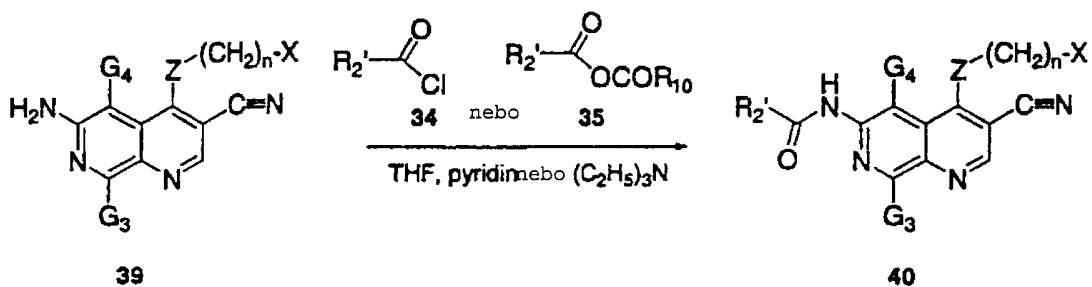
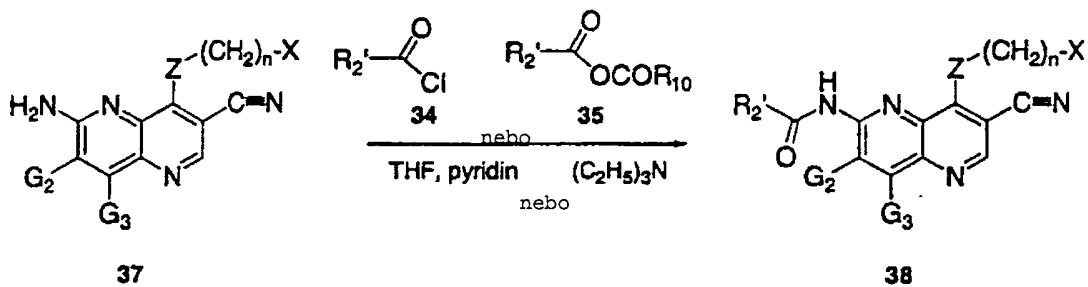
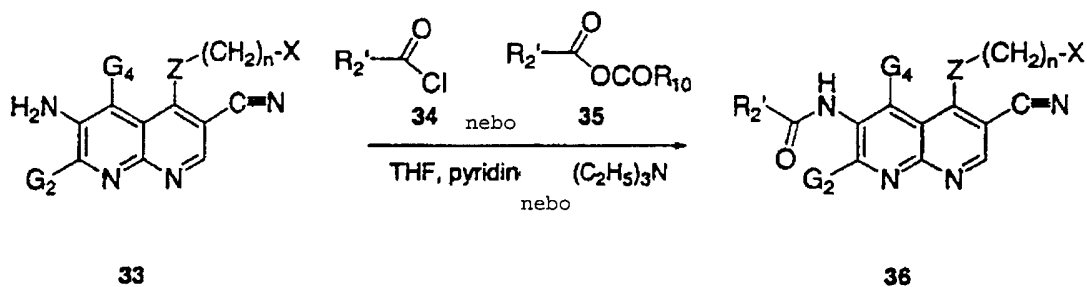


kde  $R_6$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $J$ ,  $s$ ,  $r$ ,  $u$  a  $v$  jsou definovány výše. Podle reakcí uvedených ve schématu 7 poskytne acylace látky 33 buď chloridem kyseliny vzorce 34 nebo směsným anhydridem vzorce 35 (který se připraví z odpovídající karboxylové kyseliny) v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran (THF) v přítomnosti organické báze jako je pyridin, triethylamin, diisopropylethylamin nebo N-methylmorfolin sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 36. Pokud mají látky 34 nebo 35 asymetrický uhlíkový atom, lze je použít jako racemáty nebo

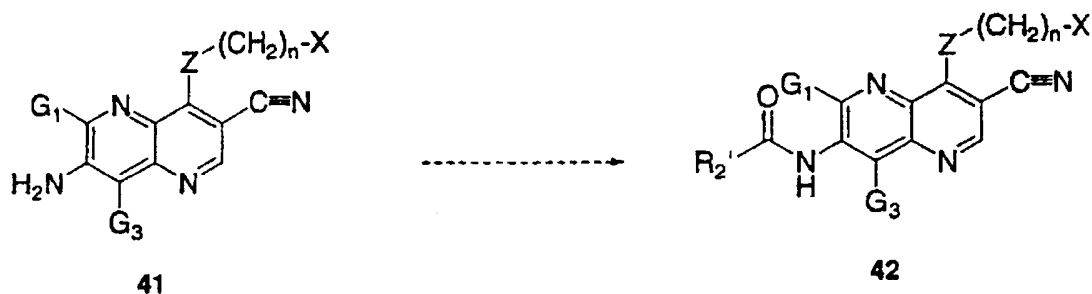
jako jednotlivé R nebo S entantiomery - v tom případě jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu racemáty nebo R a S opticky aktivní formy. Pokud skupina  $R_2$  obsahuje primární nebo sekundární aminoskupiny, musí se tyto nejdříve před tvorbou anhydridu nebo chloridu kyseliny ochránit. Vhodné chránicí skupiny jsou (ale nejen) t-butoxykarbonylová skupina (BOC) a benzyloxykarbonylová skupina (CBZ). BOC chránicí skupinu lze odstranit z konečného produktu reakcí s kyselinou jako je trifluoroctová kyselina, CBZ chránicí skupinu lze odstranit katalytickou hydrogenací. Pokud skupina  $R_2$  obsahuje hydroxylové skupiny, může být nezbytné nejdříve před tvorbou anhydridu nebo chloridu kyseliny tyto hydroxylové skupiny ochránit. Vhodné chránicí skupiny jsou (ale nejen) t-butyl-dimethylsilylová skupina, tetrahydropyranylová skupina nebo benzylová skupina. První dvě chránicí skupiny lze odstranit z konečných produktů reakcí s kyselinou jako je octová kyselina nebo chlorvodíková kyselina, benzylovou skupinu lze odstranit katalytickou hydrogenací.

V případě, kdy meziprodukty 33, 37 nebo 39 obsahují ve skupině X primární nebo sekundární aminoskupiny nebo hydroxylové skupiny, může být nezbytné tyto skupiny před reakcí s látkou 34 nebo 35 ochránit. Za tímto účelem lze použít stejné chránicí skupiny jako jsou popsány výše a z produktů je lze odstranit rovněž výše popsaným způsobem. Podobným způsobem lze převést látku 37 na látku 38 resp. látku 39 na látku 40.

Schéma 7



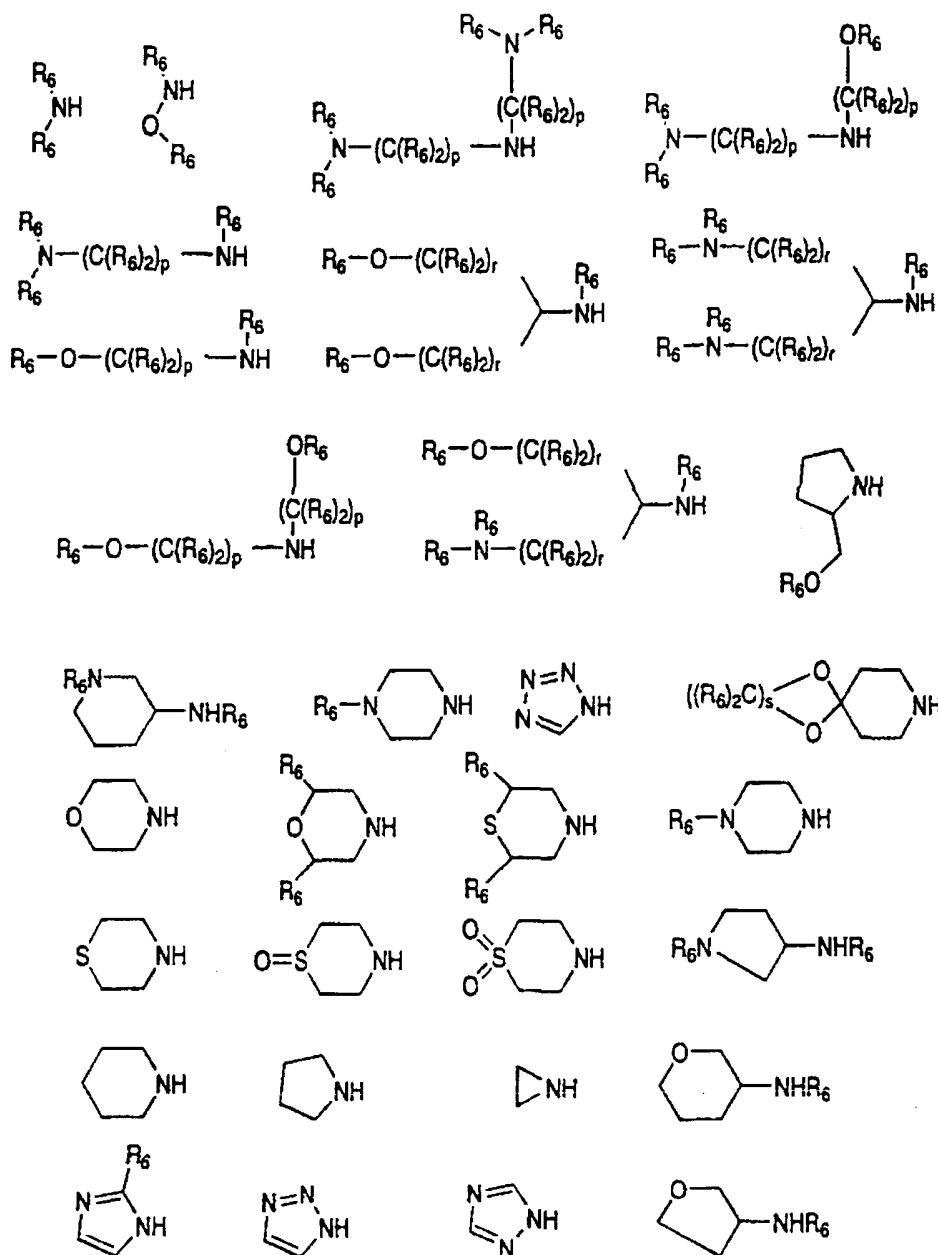
Podobným postupem jako je popsáný výše ve schématu 7 lze převést meziprodukty 41 na sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 42. Stejným způsobem lze připravit analogický [1,8]-naftyridin.



Za účelem přípravy sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou nutné některé aminy. Některé reprezentativní aminy jsou uvedeny

níže v seznamu A, kde  $R_6$ , p a r jsou definovány výše. Tyto aminy jsou komerčně dostupné, známé z chemické literatury nebo je lze připravit jednoduchými postupy, které jsou v této oblasti techniky dobře známé. V některých případech mohou mít tyto aminy jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku. V tom případě je lze použít jako racemát nebo rozdělené jako jednotlivé R nebo S entantiomery - v tom případě jsou pak sloučeniny podle předkládaného vynálezu racemické nebo opticky aktivní formy. V rámci této přihlášky ve schématech uvedených níže jsou tyto a podobné aminy reprezentovány obecným strukturním vzorcem  $(R^1)_2NH$ , přičemž tento vzorec může představovat primární nebo sekundární amin.

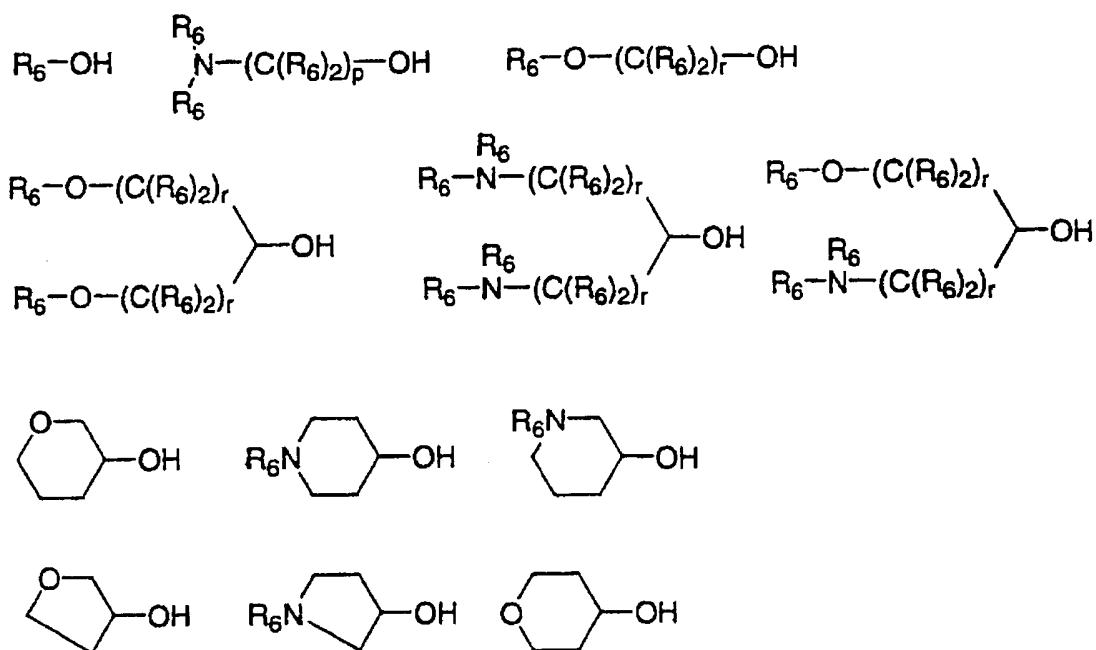
## Seznam A



Za účelem přípravy sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou potřebné některé alkoholy. Některé reprezentativní alkoholy jsou uvedeny níže v seznamu B, kde  $R_6$ ,  $p$  a  $r$  jsou definovány výše. Tyto alkoholy jsou komerčně dostupné, známé z chemické literatury nebo je lze připravit jednoduchými postupy, které jsou v této oblasti techniky dobře známé. V některých případech

mohou mít tyto alkoholy jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku. V tom případě je lze použít jako racemát nebo rozdělené jako jednotlivé R nebo S entantiomery - v tom případě jsou pak sloučeniny podle předkládaného vynálezu racemické nebo opticky aktivní formy. V rámci této přihlášky ve schématech uvedených níže jsou tyto a podobné alkoholy vyjádřeny obecným strukturálním vzorcem R'OH.

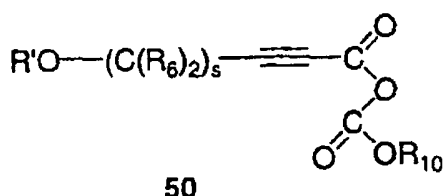
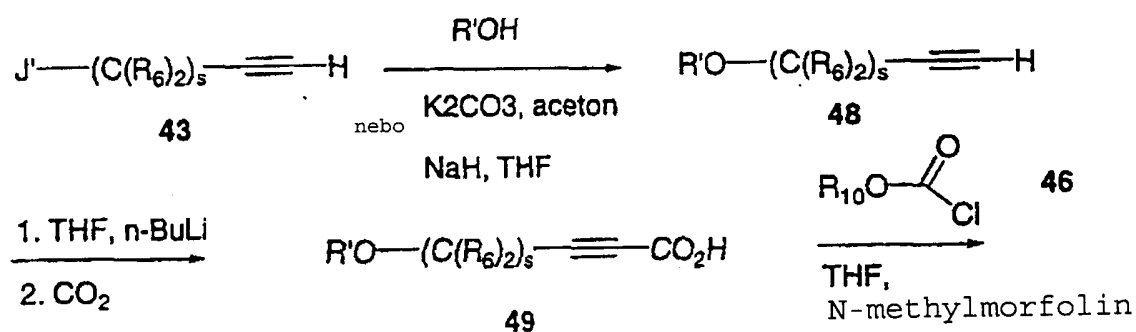
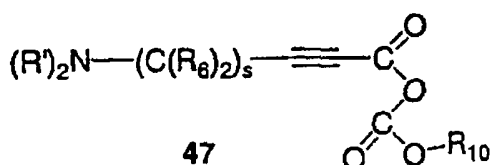
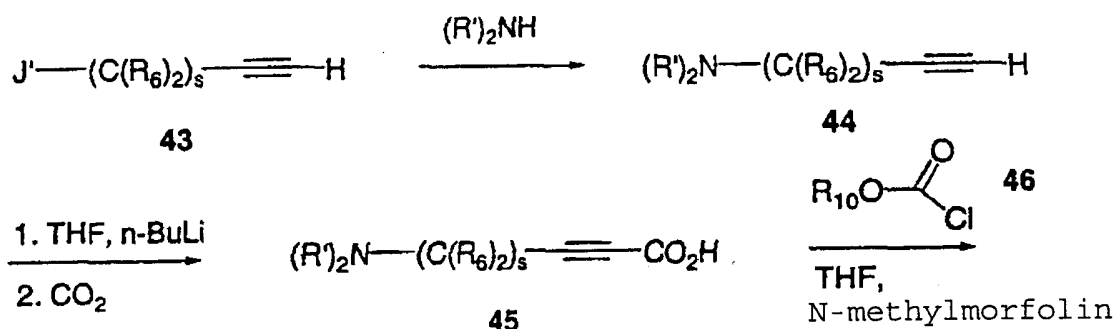
## Seznam B



Za účelem přípravy některých sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou potřebné některé směsné anhydridy, které se připraví, jak je popsáno v níže uvedených schématech, kde R<sub>6</sub>, R<sub>10</sub>, X, Z, n a s jsou definovány výše. J' je atom halogenu - chloru, bromu nebo jodu, nebo je to tosylová skupina (p-toluensulfonát) nebo mesylová skupina (methansulfonát). Reakce látky 43 s aminem ze seznamu A probíhá zahříváním v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo N,N-dimethylformamid nebo za použití uhličitanu draselného nebo

cesného v acetonu. Teplota a doba zahřívání závisí na reaktivitě látky 43; pokud je „s“ větší než 1, mohou být potřebné delší reakční doby a vyšší teploty. Reakce látky 44 s alkyllithiem a následný rozklad atmosférou suchého oxidu uhličitého poskytne karboxylovou kyselinu vzorce 45, kterou lze převést na směsný anhydrid vzorce 47 za použití činidla jako je isobutylchloroformiát v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran v přítomnosti báze jako je N-methylmorfolin. Tyto anhydridy lze pak použít pro přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu jak je popsáno ve výše uvedených schématech. Reakce látky 43 s alkoholem ze seznamu B probíhá za použití hydridu sodného nebo jiné ne-nukleofilní báze jako je uhličitan cesný nebo draselný v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, aceton nebo N,N-dimethylformamid. V některých případech může být alkohol ze seznamu B zároveň reakčním rozpouštědlem. Reakce látky 48 s alkyllithiem a následný rozklad atmosférou suchého oxidu uhličitého poskytne karboxylovou kyselinu vzorce 49. Tu lze převést na směsný anhydrid vzorce 50 za použití činidla jako je isobutylchloroformiát v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran v přítomnosti báze jako je N-methylmorfolin. Tyto anhydridy lze pak použít pro přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu jak je popsáno ve výše uvedených schématech.

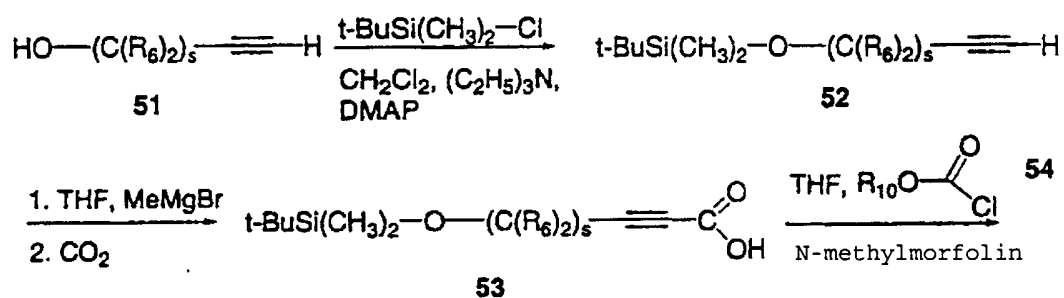


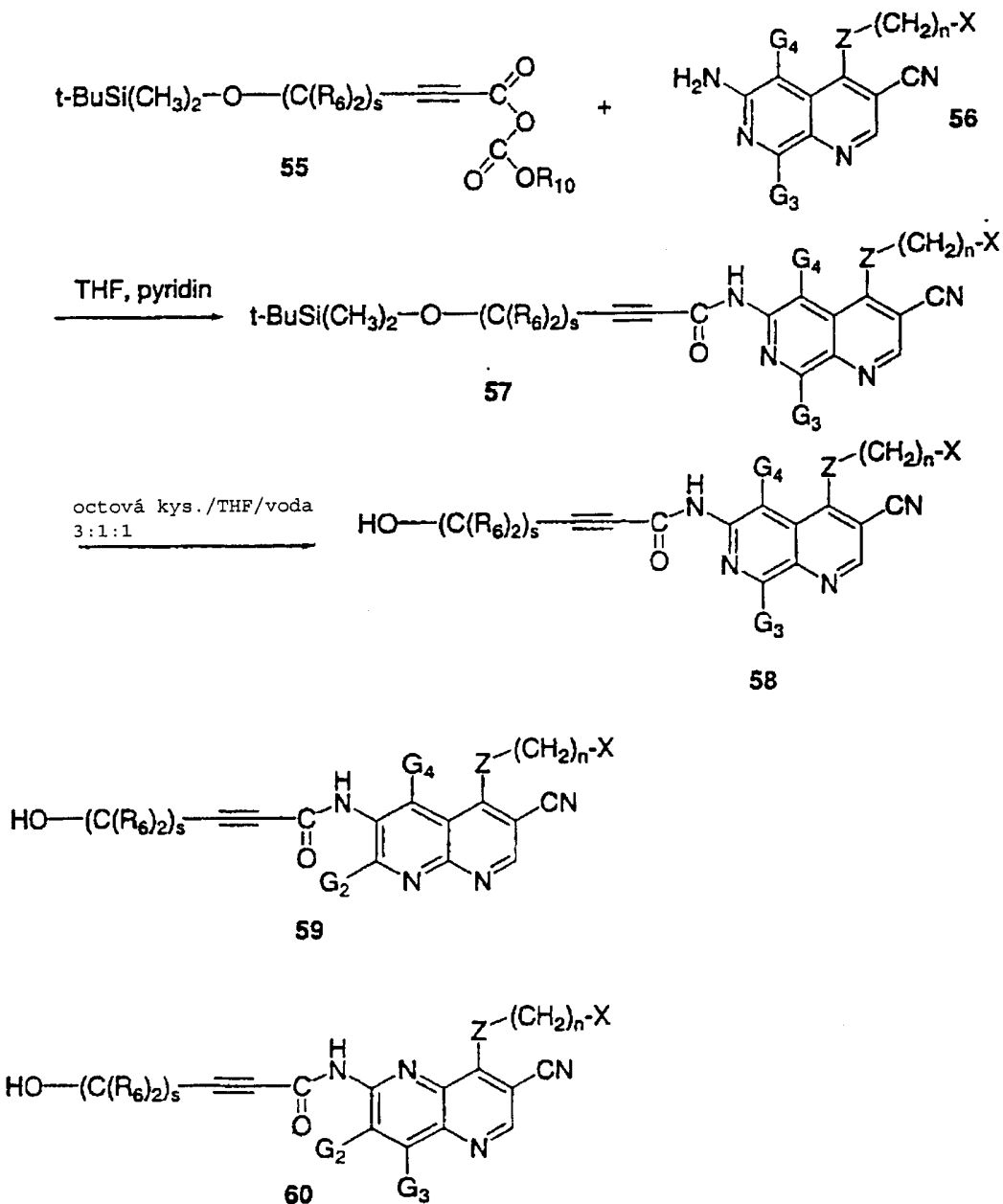


Jak je uvedeno níže ve schématu 9 (kde  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $R_6$ ,  $R_{10}$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $n$  a  $s$  jsou definovány výše) lze alkohol 51 chránit *t*-butyl-dimethylsilylovou chránicí skupinou reakcí se silylchloridem v methylenchloridu v přítomnosti triethylaminu a 4-*N,N*-dimethylaminopyridinu (DMAP). Výsledný chráněný alkohol 52 se převede na acetylenické Grignardovo činidlo, které se reakcí s atmosférou suchého oxidu uhličitého poskytne karboxylovou kyselinu 53. Ta se, jak je popsáno výše, převede na směsný anhydrid 55, který reakcí s 6-amino-[1,7]naftyridinem 56

poskytne látku 57. V závěrečném kroku sekvence se silylová chránící skupina odstraní reakcí s kyselinou ve směsi protických rozpouštědel za získání sloučeniny vzorce 58. Stejným způsobem se připraví odpovídající [1,8]naftyridin vzorce 59 a [1,5]naftyridin vzorce 60.

Schéma 9

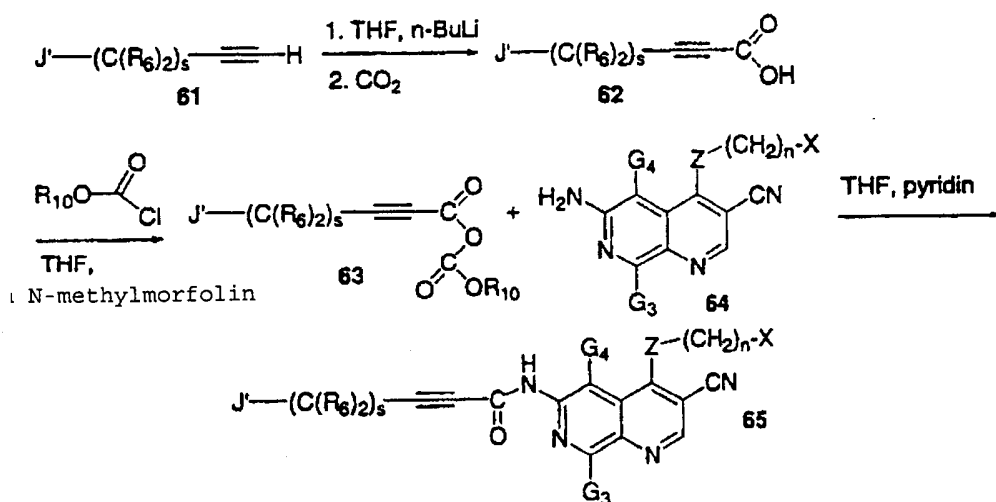


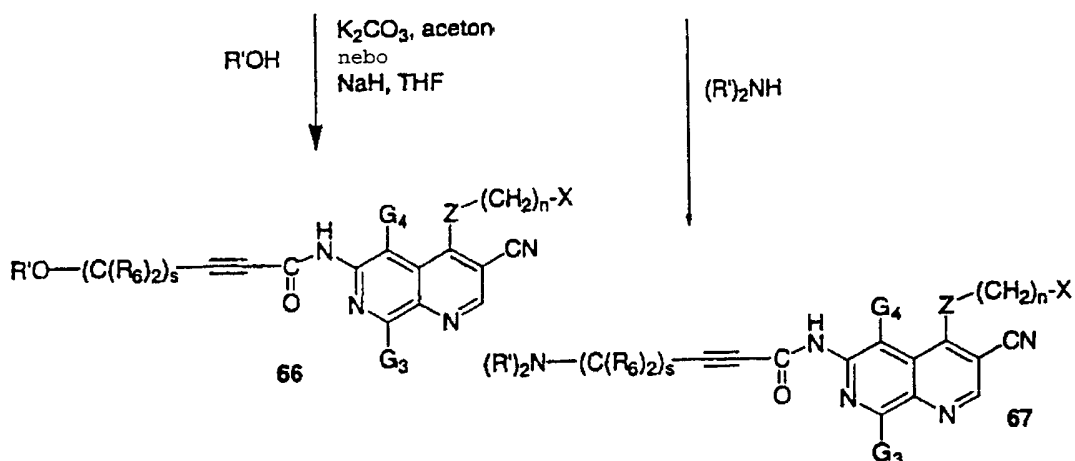


Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se také připraví podle schématu 10 uvedeného níže, kde jsou  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $R_6$ ,  $R_{10}$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $n$ , a  $s$  definovány výše.  $J'$  je atom chloru, bromu, nebo jodu nebo tosylát nebo mesylát. Reakce látky 61 s alkyllithiem při nízké teplotě a následný rozklad atmosférou suchého oxidu uhličitého poskytne karboxylovou kyselinu vzorce 62. Tu lze převést na směsný anhydrid vzorce 63 za použití činidla jako je isobutylchloroformiát v inertním rozpouštědle jako je tetrahyd-

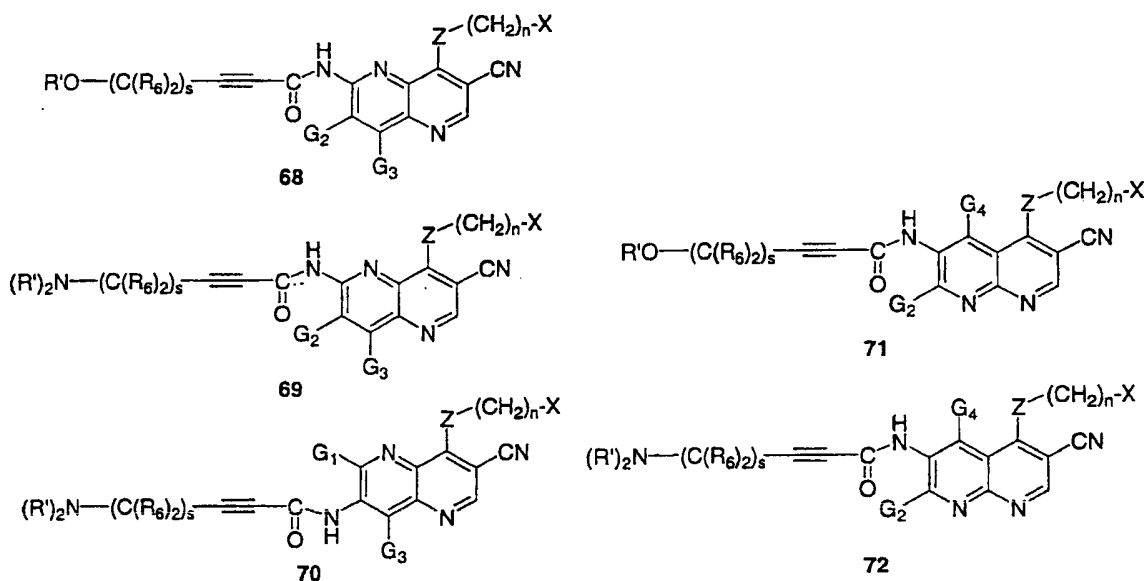
rouaran v přítomnosti báze jako je N-methylmorfolin. Tyto anhydridy lze pak použít pro přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu reakcí s 6-amino-[1,7]naftyridinem 64 popsanou ve výše uvedených schématech. Reakce látky 65 s alkoholem ze seznamu B působením hydridu sodného nebo jiné ne-nukleofilní báze v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo N,N-dimethylformamid poskytne sloučeninu podle předkládaného vynálezu vzorce 66. V některých případech může být alkohol ze seznamu B i vlastním rozpouštědlem reakce. Reakce látky 65 s aminem ze seznamu A poskytne sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 67 a probíhá za zahřívání v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo N,N-dimethylformamid nebo za použití uhličitanu draselného nebo cesného v acetonu. Teplota a trvání zahřívání závisí na reaktivitě látky 65; v případě, že „s“ je větší než 1, mohou být nutné delší reakční časy a vyšší teploty 1.

Schéma 10





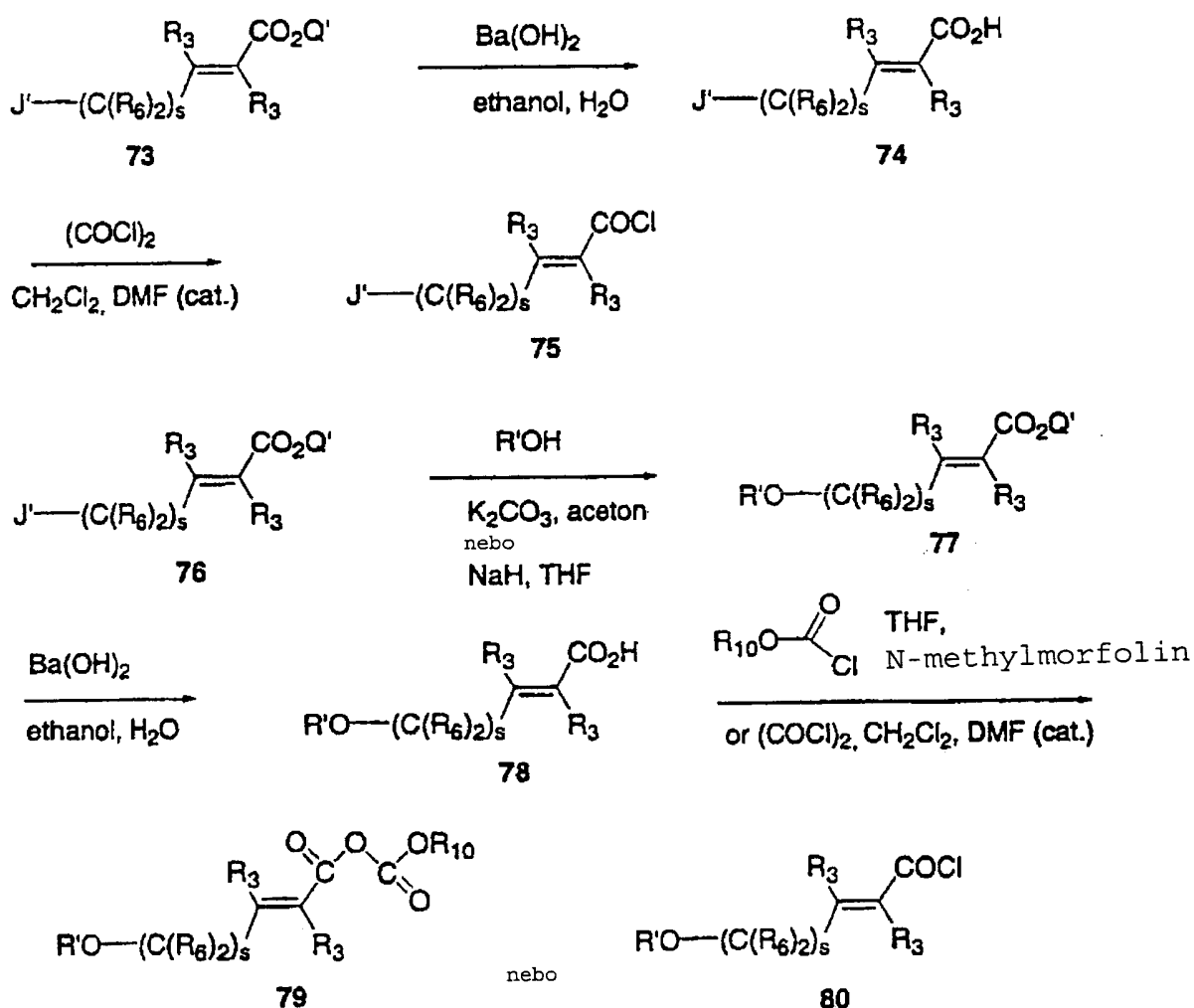
Podobným postupem jako je postup popsáný výše se připraví [1,5]naftyridiny 68 až 70 a [1,8]naftyridiny 71 a 72.

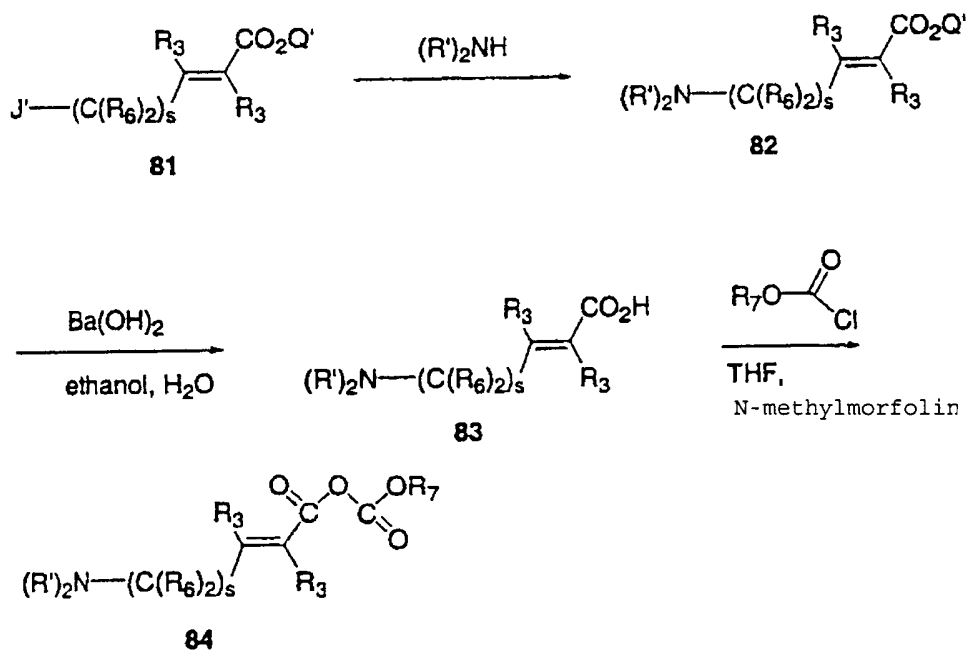


Další chloridy a anhydridy karboxylových kyselin potřebné pro přípravu některých sloučenin podle předkládaného vynálezu se připraví podle schématu 11, kde  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{Y}$ ,  $\text{Z}$ ,  $\text{J}'$ ,  $n$ , a  $s$  jsou definovány výše.  $\text{Q}'$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Estery 73, 77 nebo 82 lze hydrolyzovat bází jako je hydroxid barnatý za získání příslušných karboxylových kyselin 74, 78 nebo 83. Tyto kyseliny lze převést jejich příslušné chloridy 75 nebo 80 za použití oxalylchloridu a

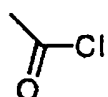
katalytického množství N,N-dimethylformamidu v inertním rozpouštědle a na příslušné směsné anhydridy 79 nebo 84 za použití isobutylchloroformiát a organické báze jako je N-methylmorfolin. Odstupující skupina J' ve sloučeninách vzorců 81 a 76 může být za použití výše popsaných postupů nahrazena aminy ze seznamu A nebo alkoholy ze seznamu B za získání meziproductů 82 a 77. Chloridy karboxylových kyselin 75 a 80 a anhydridy 79 a 84 lze použít pro přípravu některých sloučenin podle předkládaného vynálezu za použití postupů popsaných ve výše uvedených schématech.

Schéma 11

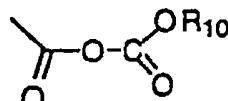




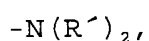
Stejným postupem, jako je popsáný ve schématu 11 je možné připravit analogické chloridy a anhydridy karboxylových kyselin uvedené v seznamu C, kde  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_3$ ,  $p$  a  $s$  jsou definovány výše.  $G$  je zbytek:



nebo



a  $A$  je zbytek:

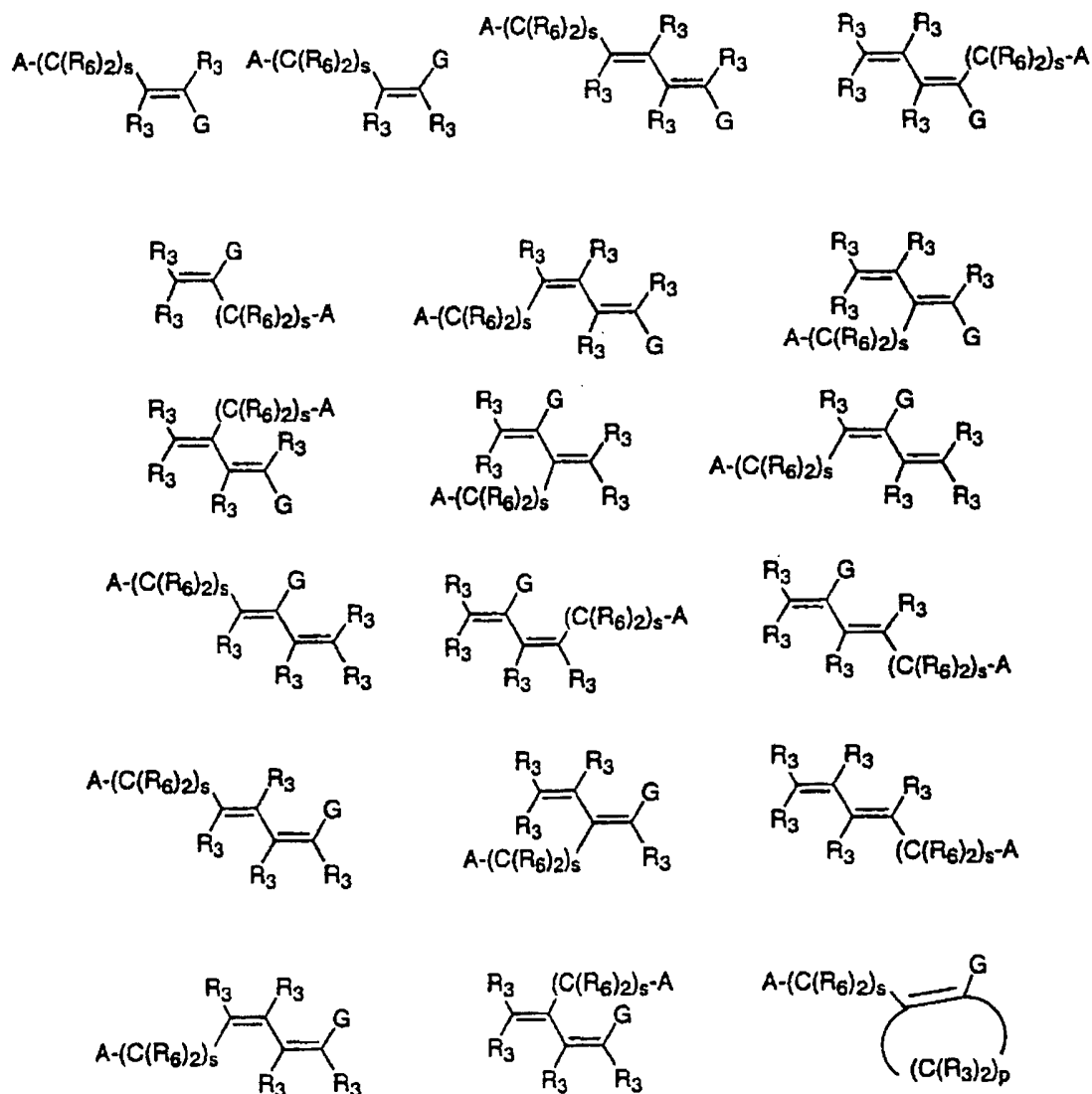


nebo



kde skupina  $-\text{N}(\text{R}')_2$  je odvozena od aminů ze seznamu A, skupina  $-\text{OR}'$  je odvozena od alkoholů ze seznamu B a  $\text{J}'$  je odstupující skupina definovaná výše. Příprava těchto chloridů a anhydridů karboxylových kyselin, provedení postupů popsáných ve výše uvedených schématech a použití detailů popsáných v níže uvedených příkladech umožňuje připravit řadu sloučenin podle předkládaného vynálezu.

## Seznam C

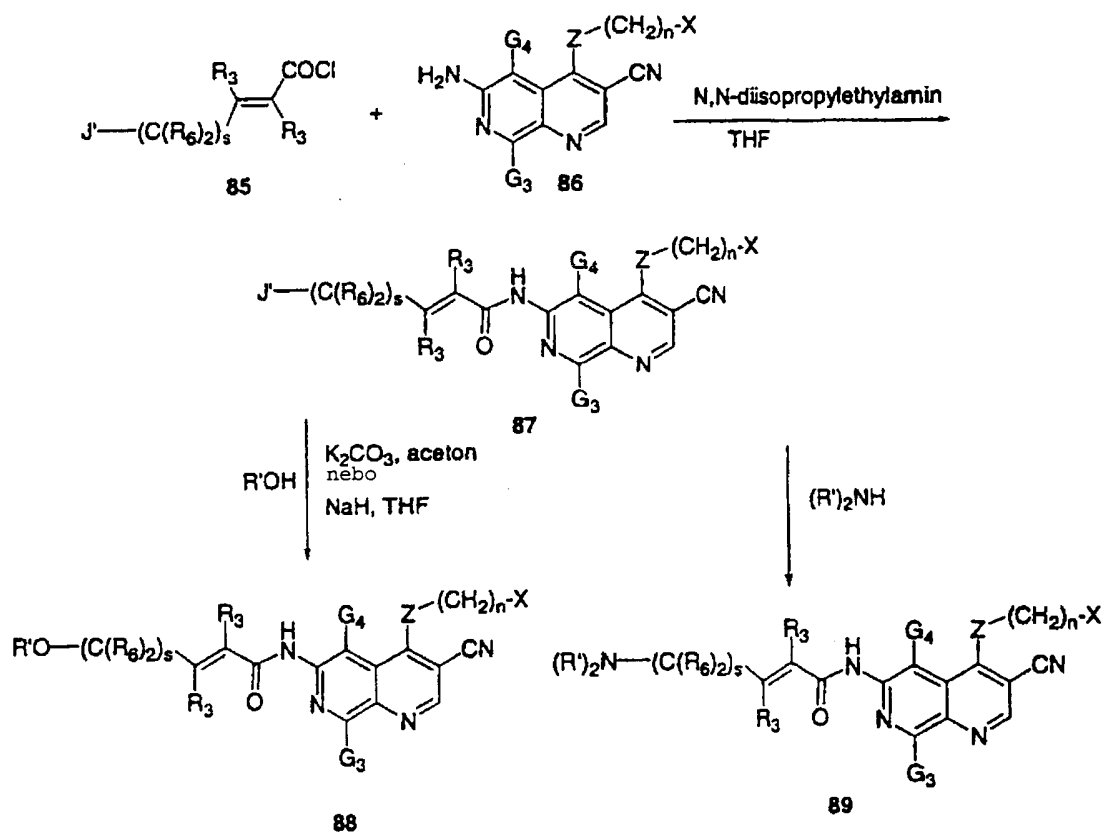


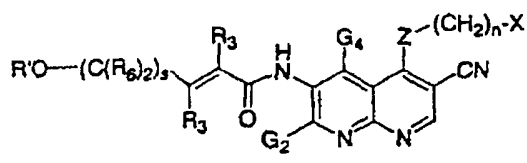
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorců 88 až 95 se připraví podle schématu 12, kde G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>10</sub>, X, Z, J', n a s jsou definovány výše. Reakce chloridu karboxylové kyseliny vzorce 85 a 6-amino-[1,7]naftyridinu vzorce 86 za použití organické báze v inertním rozpouštědle poskytne sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 87. Reakce látky 87 s alkoholem ze seznamu B se provádí za působení hydridu sodného nebo jiné ne-nukleofilní báze jako je uhličitán draselný nebo cesný v inertním rozpouštědle jako je



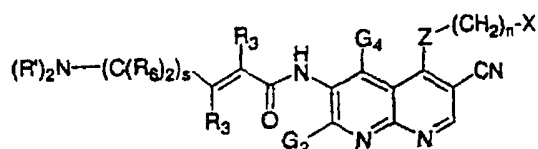
tetrahydrofuran, aceton nebo N,N-dimethylformamid za získání sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 88. V některých případech může být alkohol ze seznamu B zároveň reakčním rozpouštědlem. Reakce látky 87 s aminem ze seznamu A za získání sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 89 probíhá za zahřívání v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo N,N-dimethylformamid. Reakční teplota a doba závisí na reaktivitě látky 87; pokud je „s“ větší než 1, mohou být potřebné delší reakční časy a vyšší teploty. Tímto způsobem lze dále použít chloridy a anhydridy karboxylových kyselin uvedené v seznamu C pro přípravu analogických sloučenin podle předkládaného vynálezu. Aplikací metod uvedených výše lze připravit odpovídající [1,8]-naftyridiny 90 a 91 a odpovídající [1,5]-naftyridin 92 až 95.

Schéma 12

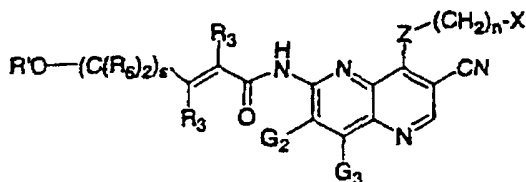




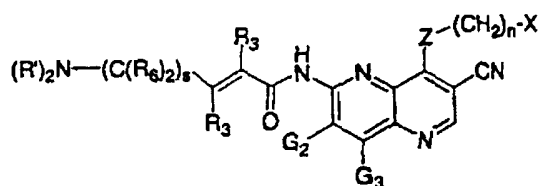
90



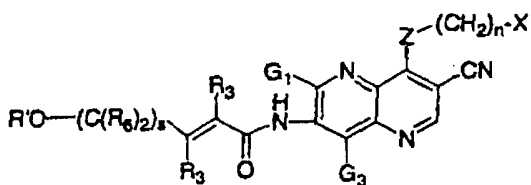
91



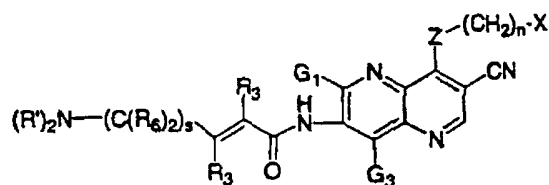
92



93

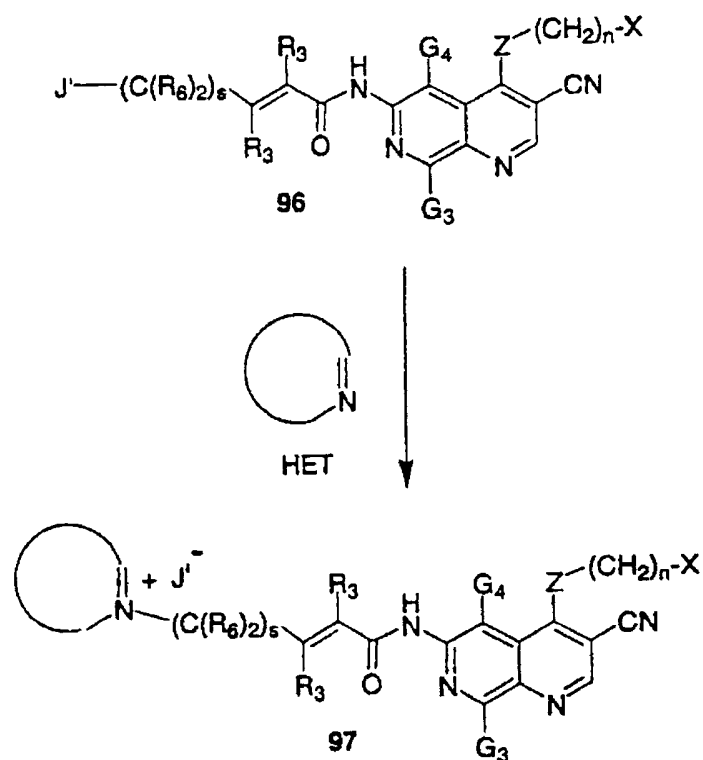


94



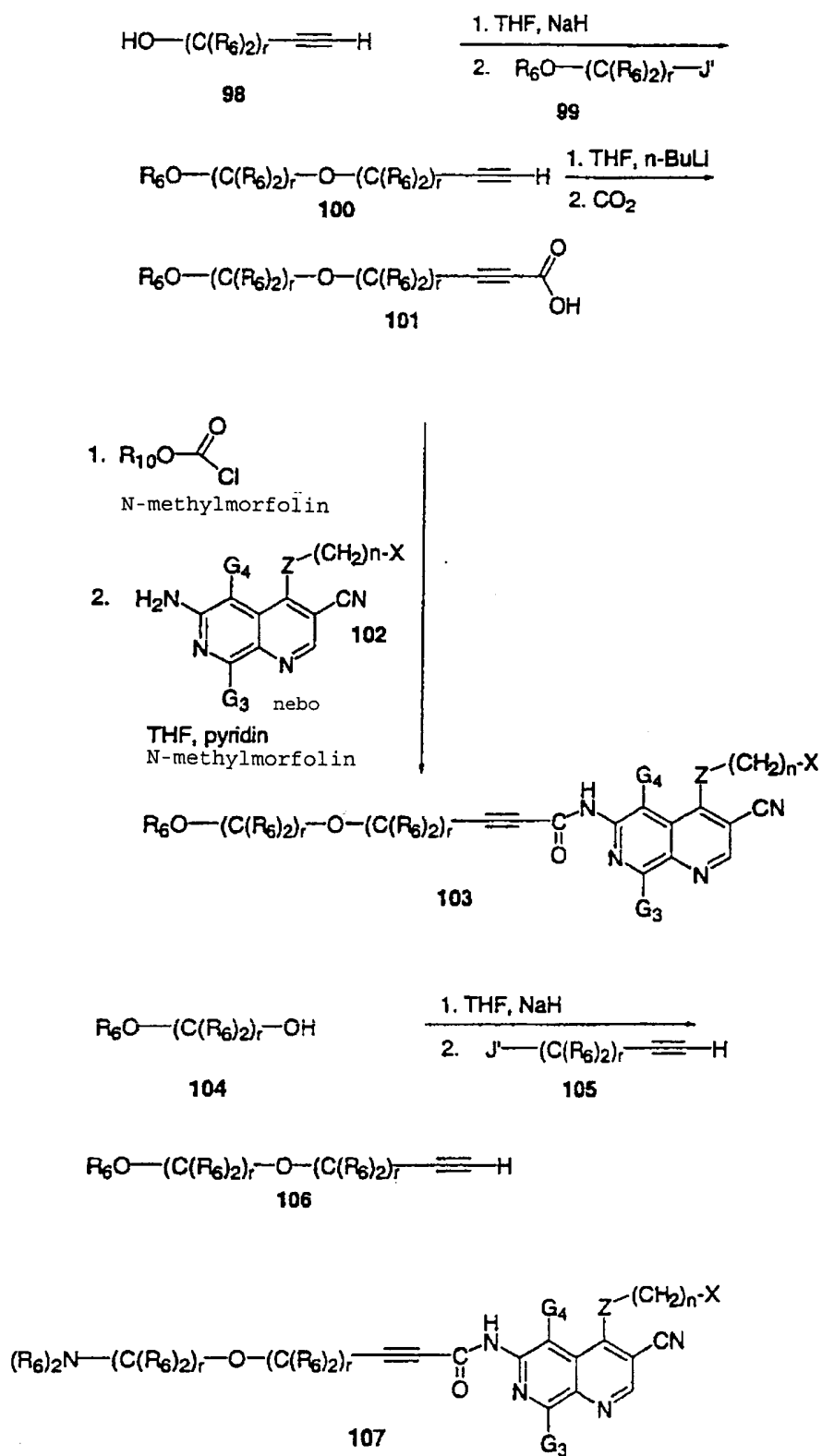
95

Reakce látky 96 s dusíkatými heterocykly HET, které rovněž obsahují nenasycené vazby uhlík-dusík, se provádí za varu v inertním rozpouštědle a poskytují [1,7]-naftyridinové sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 97, které nesou pozitivní náboj. Proti-anion  $J^-$  může být nahrazen libovolným jiným farmaceuticky upotřebitelným anionem za použití vhodné iontové výměnné pryskyřice. Analogickým způsobem lze připravit [1,8]-naftyridiny a [1,5]-naftyridiny.

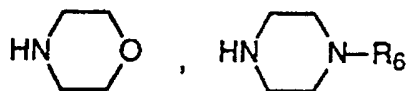


Některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze připravit podle schématu 13, kde  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $R_6$ ,  $R_{10}$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $J'$ ,  $n$  a  $r$  jsou definovány výše. Acetylenický alkohol 98 lze spojit s halogenidem, mesylátem nebo tosylátem vzorce 99 za použití báze jako je hydrid sodný v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran. Výsledný acetylen 100 se pak nechá reagovat s alkyllithiem při nízké teplotě. Reakce s atmosférou oxidu uhličitého pak poskytne karboxylovou kyselinu 101. Ta pak reaguje s 6-amino-[1,7]-naftyridinem 102 přes mezistupeň směsného anhydridu za získání sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 103. Alternativně lze připravit meziprodukt 106 z výchozího alkoholu 104 nejdříve reakcí s bází jako je hydrid sodný v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran a pak přidáním acetylenu 105, který má vhodnou odstupující skupinu. Podobným způsobem lze převést aminoalkoholy vzorce  $(R_6)_2N-(C(R_6)_2)_r-OH$  reakcí s látkou 105 na sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 107. Stejným způsobem se připraví odpovídající [1,5] a [1,8]-naftyridiny.

Schéma 13



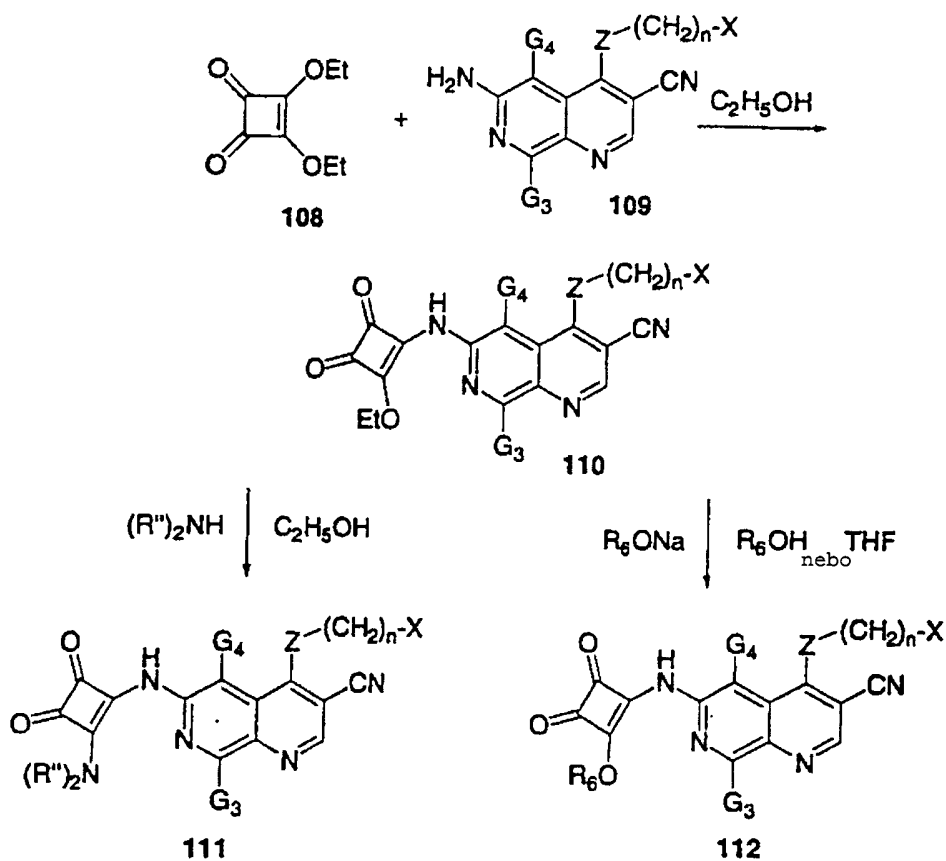
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 111 a 112 se připraví podle schématu 14, kde  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $R_6$  a  $n$  jsou definovány výše a aminy  $\text{HN}(\text{R}^{\prime\prime})_2$  jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří:



a  $\text{NH}(\text{R}_6)_2$ .

Látky 108 a 109 za varu v rozpouštědle jako je ethanol poskytnou meziprodukt 110, který může reagovat s aminem ve vřoucím ethanolu za získání sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 112. Reakce látky 110 s přebytkem alkoxidu sodného v inertním rozpouštědle nebo rozpouštědle, ze kterého je alkoxid odvozen, poskytne sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 111. Stejným způsobem se připraví odpovídající [1,5] a [1,8]-naftyridiny.

Schéma 14

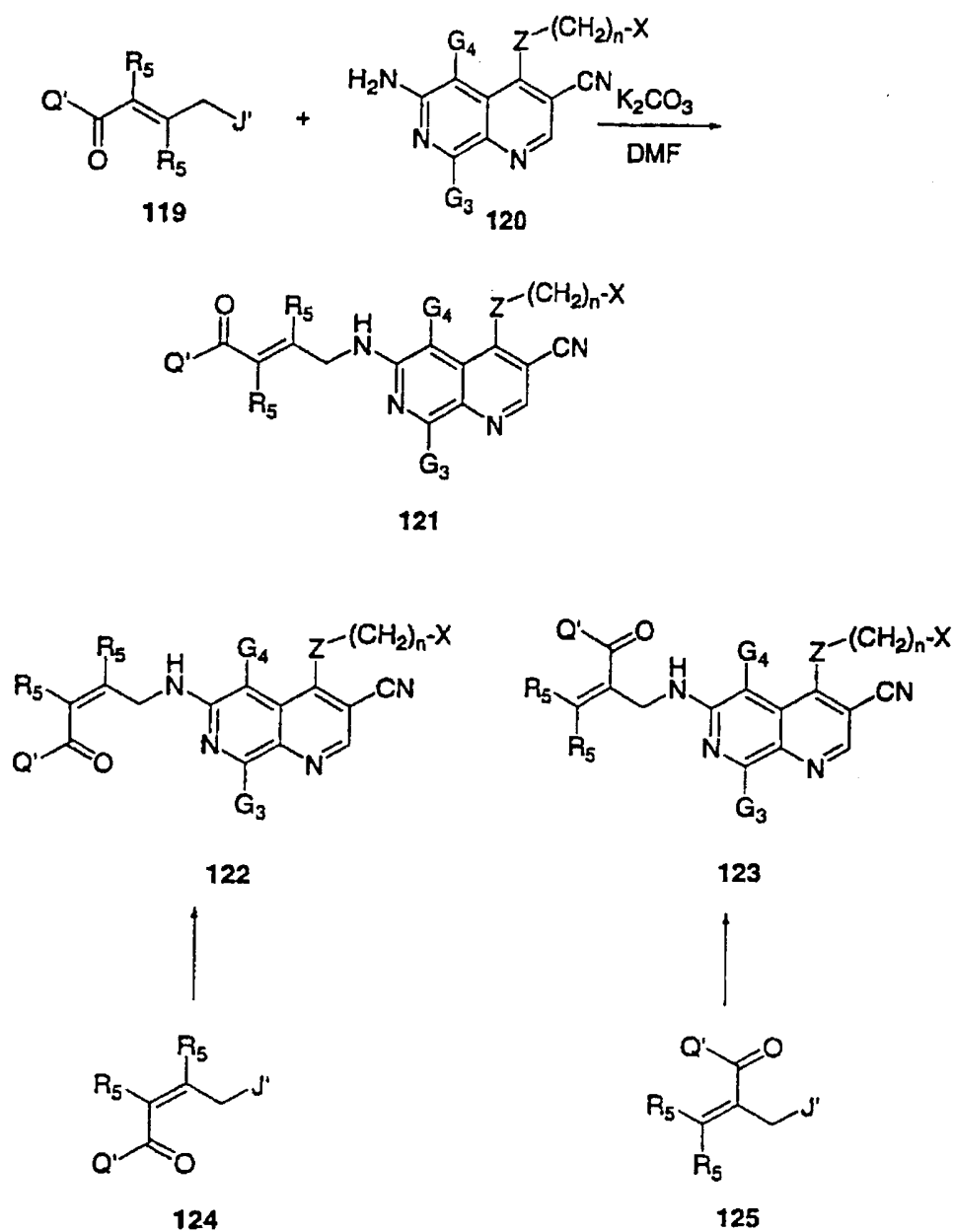


Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 118 se připraví podle schématu 15, kde G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub>, X, Z, n a r jsou definovány výše. Reakce merkaptokarboxylové kyseliny 113 s činidlem 114 poskytne sloučeninu vzorce 115. Alternativně lze sloučeninu 115 připravit merkaptanu R<sub>3</sub>SH za použití merkaptokyseliny 113, triethylaminu a 2,2'-dipyridyldisulfidu. Příprava směsného anhydridu 116 a následná kondenzace s 6-amino-[1,7]-naftyridinem 117 poskytne sloučeninu podle předkládaného vynálezu. Stejným způsobem se připraví odpovídající [1,5] a [1,8]-naftyridiny.

Schéma 15



Schéma 16

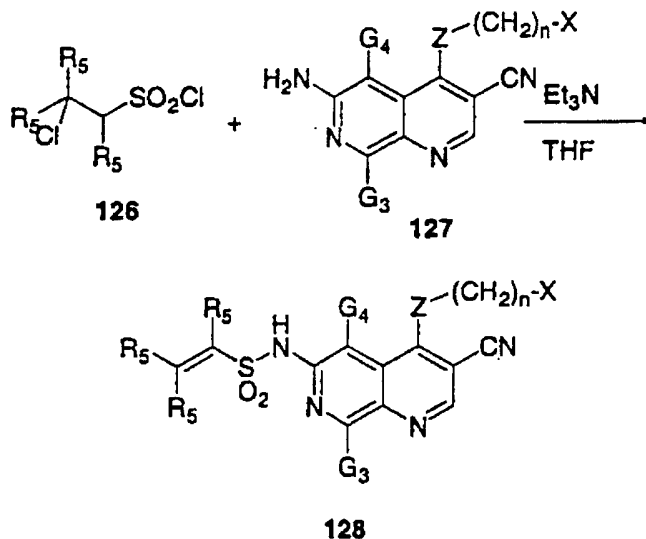


Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 128 lze připravit podle schématu 17, kde  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $Z$  a  $n$  jsou definovány výše. Reakce činidla 126 s 6-amino-[1,7]-naftyridiny 127 probíhá za přebytku organické báze jako je triethylamin a v přítomnosti inertního rozpouštědla jako je tetrahydrofuran za získání sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce 128.



Stejným způsobem se připraví odpovídající [1-5] a [1,8]-naftyridiny.

Schéma 17

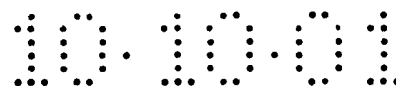


S ohledem na výše uvedená schémata 1 až 17 je třeba uvést, že v případech, kdy skupiny  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  nebo další substituenty obsahují asymetrické atomy uhlíku, lze miziprodukty použít jako racemáty nebo jednotlivé R nebo S entantiomery - sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou pak v racemické formě nebo v R a S opticky aktivní formě. Pokud substituenty obsahují víc než jeden asymetrický atom uhlíku, mohou tvořit diasteriomery, které se oddělí technikami v této oblasti známými včetně (ale nejen) frakční krystalizace a chromatografie. V případech, kdy skupiny  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  nebo další substituenty obsahují primární nebo sekundární aminoskupiny, může být jejich použití nutné před prováděním chemických reakcí uvedených ve výše uvedených schématech v chráněné formě. Vhodné chránící skupiny zahrnují (ale nejen) t-butoxykarbonylovou skupinu (BOC) a benzyloxykarbonylovou skupinu (CBZ). BOC chránící skupinu lze z konečných produktů odstranit reakcí s kyselinou jako je trifluoroctová kyselina, CBZ chránící skupinu lze odstranit

katalytickou hydrogenací. Pokud skupiny  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  nebo další substituenty obsahují hydroxylové skupiny, může být nutné tyto hydroxylové skupiny před prováděním chemických reakcí uvedených ve výše uvedených schématech použít v chráněné formě. Vhodné chránicí skupiny zahrnují (ale nejen) t-butyldimethylsilylovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu nebo benzylovou skupinu. První dvě chránicí skupiny lze z konečných produktů odstranit reakcí s kyselinou jako je octová kyselina, fluorovodíková kyselina nebo chlorvodíková kyselina, benzylovou chránicí skupinu lze odstranit katalytickou hydrogenací.

Při přípravě sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou vhodné některé modifikace funkčních skupiny, které lze aplikovat na různé 3-kyanonaftyridinové meziprodukty i finální sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Tyto modifikace se týkají substituentů  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$ , které se vyskytují na 3-kyanonaftyridinech uvedených ve schématech výše. Některé modifikace funkčních skupin jsou uvedeny v následujícím textu.

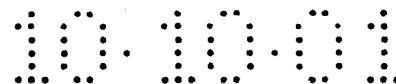
Pokud je jedna nebo několik ze skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  nitroskupina, lze ji převést na odpovídající aminoskupinu redukcí za použití redukčního činidla jako je železo v octové kyselině nebo katalytickou hydrogenací. Pokud je jedna nebo několik ze skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  aminoskupina, může být převedena na odpovídající dialkyaminskupinu obsahující 2 až 12 atomů uhlíku alkyací s alespoň dvěma ekvivalenty alkylhalogenidu obsahujícího 1 až 6 atomů uhlíku zahříváním v inertním rozpouštědle nebo reduktivní alkyací za použití aldehydu obsahujícího 1 až 6 atomů uhlíku a redukčního činidla jako je sodný kyanoborohydrid. Pokud je jedna nebo několik skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  methoxyskupina, lze ji převést na odpovídající hydroxyskupinu reakcí s demethylačním činidlem



jako je bromid boritý v inertním rozpouštědle nebo zahříváním s pyridiniumchloridem s nebo bez rozpouštědla. Pokud je jedna nebo několik skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  aminoskupina, lze ji převést odpovídající alkylsulfonamid skupinu, alkenylsulfonamid skupinu nebo alkynylsulfonamid skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku reakcí s alkylsulfonylchloridem, alkenylsulfonylchloridem nebo alkynylsulfonylchloridem v inertním rozpouštědle za použití báze jako je triethylamin nebo pyridin. Pokud je jedna nebo několik skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  aminoskupina lze ji převést na odpovídající alkyaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku alkyací jedním ekvivalentem alkylhalogenidu obsahujícího 1 až 6 atomů uhlíku zahříváním v inertním rozpouštědle nebo reduktivní alkyací za použití aldehydu obsahujícího 1 až 6 atomů uhlíku a redukčního činidla jako je natriumcyanoborohydrid v protickém rozpouštědle jako je voda nebo alkohol nebo jejich směsi. Pokud je jedna nebo několik skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  hydroxyskupina, lze ji převést na odpovídající alkanoyloxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku reakcí s vhodným chloridem karboxylové kyseliny, anhydridem nebo směsným anhydridem v inertním rozpouštědle za použití pyridinu nebo trialkylaminu jako katalyzátoru. Pokud je jedna nebo několik skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  hydroxyskupina, lze ji převést na odpovídající alkenoyloxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku reakcí s vhodným chloridem karboxylové kyseliny, anhydridem nebo směsným anhydridem v inertním rozpouštědle za použití pyridinu nebo a triethylaminu jako katalyzátoru. Pokud je jedna nebo několik ze skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  hydroxyskupina, lze ji převést na odpovídající alkynoyloxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku reakcí s vhodným chloridem karboxylové kyseliny, anhydridem nebo směsným anhydridem v inertním rozpouštědle za použití pyridinu nebo trialkylaminu jako katalyzátoru. Pokud je jedna nebo několik ze

skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  karboxylová skupina nebo karboalkoxy-skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, lze ji převést na odpovídající hydroxymethylovou skupinu redukcí vhodným redukčním činidlem jako je boran, lithiumborohydrid nebo lithiualuminumhydrid v inertním rozpouštědle; hydroxymethylovou skupinu lze pak převést na odpovídající halogenmethylovou skupinu reakcí v inertním rozpouštědle s halogenačním činidlem jako je bromid fosforitý za získání a brommethylové skupiny, nebo s chloridem fosforečným za získání chlormethylové skupiny. Hydroxymethylovou skupinu lze acylovat vhodným chloridem kyseliny, anhydridem nebo směsným anhydridem v inertním rozpouštědle za použití pyridinu nebo a trialkylamin jako katalyzátoru za získání sloučeniny podle předkládaného vynálezu s odpovídající alkanoyloxymethylovou skupinou obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkenoyloxymethylovou skupinou obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkynoyloxymethylovou skupinou obsahující 2 až 7 atomů uhlíku. Pokud je jedna nebo několik ze skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  halogenmethylová skupina, lze ji převést na alkoxy-methylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku náhradou atomu halogenu náhradou atomu halogenu reakcí s alkoxidem sodným v inertním rozpouštědle. Pokud je jedna nebo několik ze skupin  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  halogenmethylová skupina, lze ji převést na aminomethylovou skupinu, N-alkylamino-methylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo N,N-dialkylaminomethylovou skupinu obsahující 3 až 14 atomů uhlíku náhradou atomu halogenu reakcí s amoniakem, primárním nebo sekundárním aminem v inertním rozpouštědle.

Kromě zde popsaných metod a příkladů níže, popisuje způsoby vhodné pro přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu mezinárodní patentová přihláška WO-9843960. Navíc jsou zde některé patentové přihlášky, které popisují přípravu některých



chinazolinů - řada zde uvedených syntetických metod je vhodná pro přípravu substituovaných 3-kyano-[1,7], [1,5] a [1,8] naftyridinů podle předkládaného vynálezu. Chemické postupy, které lze použít pro přípravu naftyridinových meziproductů použitých v tomto vynálezu, kde  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  nebo  $G_4$  jsou alkoxyalkylaminoskupiny, jsou popsány v přihlášce WO-9633981. Pro přípravu 3-kyanonaftyridinových meziproductů použitých v tomto vynálezu, kde  $G_1$ ,  $G_3$ ,  $G_2$ , nebo  $G_4$  jsou aminoalkylalkoxy-skupiny, lze použít chemické postupy popsány v přihlášce WO-9633980. Pro přípravu naftyridinových meziproductů použitých v tomto vynálezu, kde  $G_1$ ,  $G_3$ ,  $G_2$ , nebo  $G_4$  jsou alkoxyalkylaminoskupiny, lze použít chemické postupy popsány v přihlášce WO-9633979. Pro přípravu naftyridinových meziproductů použitých v tomto vynálezu, kde  $G_1$ ,  $G_3$ ,  $G_2$ , nebo  $G_4$  jsou aminoalkylaminoskupiny, lze použít chemické postupy popsány v přihlášce WO-9633978. Pro přípravu naftyridinových meziproductů použitých v tomto vynálezu, kde  $G_1$ ,  $G_3$ ,  $G_2$ , nebo  $G_4$  jsou aminoalkylalkoxyskupiny, lze použít chemické postupy popsány v přihlášce WO-9633977. Přestože výše uvedené patentové přihlášky popisují sloučeniny, kde jsou uvedené funkční skupiny v poloze 6 chinazolinu, lze použít stejné postupy pro zavedení stejných skupin do poloh obsazených substituenty  $G_1$ ,  $G_3$ ,  $G_2$  a  $G_4$  naftyridinových sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Reprezentativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly hodnoceny v několika standardních farmakologických testech, které ukazují, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají silnou aktivitu jako inhibitory proteinových tyrosinových kináz a jsou antiproliferativními činidly. Na základě aktivity dokázané standardními farmakologickými testy jsou proto sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné jako

antineoplazmatická činidla. Dále jsou uvedeny použité testy a získané výsledky.

### Biologické testování

Inhibice kinázy receptoru epidermálního růstového faktoru za použití rekombinovaného enzymu

Reprezentativní testované sloučeniny se hodnotí na svou schopnost inhibovat fosforylaci zbytku tyrosinu peptidového substrátu katalyzovanou kinázou receptoru epidermálního růstového faktoru. Peptidový substrát (RR-SRC) má sekvenci arg-arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly. Enzym použitý v tomto testu je His-opetřená cytoplasmická doména EGFR. Rekombinantní baculovirus (vHcEGFR52) se připraví tak, že obsahuje EGFR CDNA kódující aminokyseliny 645 - 1186 předcházené sekvencí Met-Ala-(His)<sub>6</sub>. Buňky Sf9 se ve 100mm deskách infikují při moi 10 pfu/buňka a buňky se zpracují 48 hodin po infekci. Cytoplasmický extrakt se připraví za použití 1% Triton X-190 a nanese se na kolonu Ni-NTA. Po promytí kolony 20 mM imidazolem, se vymývá HCEGFR pomocí 250 mM imidazolu (v pufriu 50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 8,0, 300 mM NaCl). Získané frakce se dialyzují proti 10 mM BEPES, pH 7,0, 50 mM NaCl, 10% glycerol, 1µg/ml antipain a leupeptin a 0,1 mM Pefabloc SC. Protein se zmrazí ve směsi suchý led/methanol a skladuje se při teplotě -70 °C.

Testované sloučeniny se připraví ve formě 10 mg/ml zásobních roztoků ve 100% dimethylsulfoxidu (DMSO). Před pokusem se zásobní roztoky zředí na 500 µM pomocí 100% DMSO a pak se sériově ředí na požadované koncentrace HEPES pufrem (30 mM HEPES pH 7,4).

Za účelem enzymatické reakce se 10  $\mu$ l každého inhibitoru (s různými koncentracemi) přidá do každé jamky 96-jamkové desky. K této směsi se přidají 3  $\mu$ l enzymu (1:10 zředění v 10 mM HEPES, pH 7,4 pro konečnou koncentraci 1:120). Směs se nechá stát 10 minut na ledu a následuje přidání 5  $\mu$ l peptidu (konečná koncentrace 80  $\mu$ M), 10  $\mu$ l 4X pufru (tabulka A), 0,25  $\mu$ l  $^{33}\text{P}$ -ATP a 12  $\mu$ l vody. Reakce se nechá probíhat 90 minut při teplotě místnosti a pak následuje tečkování celého objemu na nastříhaný filtrační papír P81. Kolečka filtračního papíru se promyjí dvakrát 0,5% kyselinou fosforečnou a měří se radioaktivita (za použití kapalinového scintilačního počítadla).

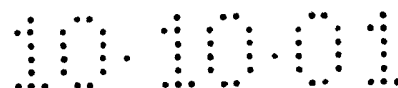
Tabulka A

Činidlo	Konečná	100 Rxns
1 M HEPES (pH 7.4)	12.5 mM	50 $\mu$ L
10mM $\text{Na}_3\text{VO}_4$	50 $\mu$ M	20 $\mu$ L
1M $\text{MnCl}_2$	10 mM	40 $\mu$ L
1mM ATP	20 $\mu$ M	80 $\mu$ L
$^{33}\text{P}$ -ATP	2.5 $\mu$ Ci	25 $\mu$ L

Údaje o inhibici reprezentativních sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou uvedeny níže v tabulce 1. Hodnota  $\text{IC}_{50}$  je koncentrace testované sloučeniny potřebná pro snížení celkového množství fosforylovaného substrátu o 50 %. Inhibice (%) testovanou sloučeninou se stanoví pro alespoň tři různé koncentrace a hodnota  $\text{IC}_{50}$  se získá z křivky dávka/odpověď. Inhibice (%) se vypočte podle následujícího vzorce:

$$\text{inhibice (\%)} = 100 - [\text{CPM}(\text{léčivo})/\text{CPM}(\text{kontrolní pokus})] \times 100$$

kde  $\text{CPM}(\text{léčivo})$  je v jednotkách počtu za minutu a je to počet vyjadřující množství radioizotopově značeného ATP ( $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ )



zavedeného do RR-SRC peptidového substrátu enzymem po 90 minutách při teplotě místnosti v přítomnosti testované sloučeniny podle měření kapalinovým scintilačním počítadlem. Hodnota CPM(kontrolní pokus) je v jednotkách počtu za minutu a je to číslo vyjadřující množství radioizotopově značeného ATP ( $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ ) zavedeného do RR-SRC peptidového substrátu enzymem po 90 minutách při teplotě místnosti za absence testované sloučeniny podle měření kapalinovým scintilačním počítadlem. Hodnoty CPM jsou korigovány na pozadí způsobené ATP za absence enzymatické reakce. Pokud bylo možné stanovit hodnotu  $\text{IC}_{50}$ , je uvedena v tabulce 1, jinak je v tabulce 1 uvedena inhibice (%) při koncentraci testované sloučeniny  $0,5 \mu\text{M}$ .

Tabulka 1

Inhibice kinázy EGF-R (rekombinantní enzym)

Příkl.	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	Inhibice (%) při $0,5 \mu\text{M}$	Příkl.	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	Inhibice (%) při $0,5 \mu\text{M}$
21	0,003		44	1	25,4
22	0,05		57	0,008	
23	0,007		58	>0,1	
24	0,1		59	0,0007	
25	0,1		61	0,02	
27	>0,1		62	0,005	97,4
30	0,8	47	63	1	
35	>10	9	64	0,006	
43	1	37,1	74	1	31,3

Inhibice kinázy epitelových buněk (ECK)

V tomto standardním postupu farmakologického testu se nejdřív immobilizuje biotinylovaný peptidový substrát na neutravidinem potaženou mikrotitrační desku. Do jamek obsahujících immobilizovaný substrát se pak přidá testovaná látka, kináza epitelových buněk (ECK),  $\text{Mg}^{++}$ , vanadát sodný (inhibitor proteinové tyrosinové fosfatázy) a vhodný pufr udržující pH n



ahodnotě 7,2. Pak se provede zahájení fosforylace přidáním ATP. Po inkubaci se testovací deska promyje vhodným puforem, který nevymyje fosforylovaný peptid, který se vystaví působení (HRP)-konjugované anti-fosfotyrosinové monoklonální protilátky křenové peroxidázy. Protilátkou ošetřené desky se opět promyjí a stanoví se HRP aktivita jednotlivých jamek podle míry fosforylace substrátu. Tento neradioaktivní postup se použije pro stanovení aktivity inhibitorů ECK tyrosinové kinázy, přičemž hodnota  $IC_{50}$  je koncentrace látky, která inhibuje fosforylaci substrátu na 50 %. Tabulka 2 uvádí výsledky získané pro reprezentativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Několik hodnot u jedné sloučeniny znamená, že byla testována několikrát.

Tabulka 2

Inhibice kinázy epitelových buněk (Eck)

Příklad	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
24	<0,04
24	0,03
43	>2,3
44	>2,1
66	>3,3
69	>3,1
77	>2,4

Inhibice receptoru s vloženou doménou kinázy (KDR; katalytická doména receptoru VEGF)

V tomto standardním postupu farmakologického testu se smíchá KDR protein (v přítomnosti nebo z absence inhibující sloučeniny) s peptidovým substrát, který se má fosforylovat

(kopolymer glutamové kyseliny a tyrosinu, E:Y = 4:1), a dalšími kofaktory jako je  $Mg^{++}$  a vanadát sodný (inhibitor proteinové tyrosinové fosfatázy) ve vhodném pufru udržujícím pH na hodnotě 7,2. Pak se fosforylace zahájí přidáním ATP a radioaktivního značkovače ( $P^{32}$  nebo  $P^{33}$  značený ATP). Po inkubaci se stanoví množství radioaktivního fosfátu spojeného s nerozpustnou (v kyselině) frakcí testovací směsi jako míra fosforylace substrátu. Tento radioaktivní postup se použije pro stanovení aktivity inhibitorů KDR tyrosinové kinázy, kde hodnota  $IC_{50}$  je koncentrace látky, která inhibuje fosforylaci substrátu na 50 %. Sloučenina 66 například inhibuje KDR s  $IC_{50}$  hodnotou 33,9  $\mu g/ml$ .

Test mitogenem aktivované proteinové kinázy (MAPK)

Pro hodnocení inhibitorů MAP (mitogenem aktivované proteinové) kinázy se použije standardní farmakologický testovací postup pro dvě spojené složky, který měří fosforylaci serinového/threoninového zbytku v příslušné sekvenci substrátu za přítomnosti a absence testovaného inhibitoru.

Pro aktivaci rekombinantního lidského ERK2 (MAPK) se nejdříve použije rekombinantní lidský MEK 1 (MAPKK) a aktivovaný MAPK (ERK) se inkubuje se substrátem (MBP peptid nebo MYC peptid) v přítomnosti ATP,  $Mg^{2+}$  a radioizotopem  $^{33}P$  značenou ATP. Fosforylovaný peptid se zachytí na P 81 fosfocelulosovém filtru (papírový filtr nebo vložený do mikrotitrační desky), promyje a měří scintilačními metodami.

Peptidové substráty použité v tomto testu jsou MBP, peptidový substrát (APRTPGGRR) nebo syntetický Myc substrát, (KKFELLPTPPLSPSRR.5 TFA). Použité rekombinantní enzymy se připraví jako GST fúzní proteiny lidského ERK 2 a lidského

MEK 1. Vzorke inhibitoru se pripraví jako 10X zásobní roztoky v 10% dimethylsulfoxidu a příslušný alikvot se použije pro dávku buď 10  $\mu\text{g/ml}$  pro jednobodovou monitorovací dávku nebo 100, 10, 1, a 0,1  $\mu\text{M}$  konečnou koncentraci pro křivku dávka/odpověď. Konečné koncentrace dimethylsulfoxidu byly  $\leq 1\%$ .

Reakce se pak provádí podle dále popsaného postupu v 10 mM Tris kinázovém pufru, pH 7,4 v reakčním objemu 50  $\mu\text{l}$ . Do zkumavky se předloží příslušná objem kinázového pufru a vzorek inhibitoru. Pak se přidá příslušný zředovací objem enzymu za získání 2 až 5  $\mu\text{g}$  rekombinantního MAPK (Erk). Inhibitor se inkubuje s MAPK (Erk) 30 minut při teplotě 0  $^{\circ}\text{C}$ . Pak se přidá rekombinantní Mek (MAPKK; 0,5-2,5  $\mu\text{g}$ ) nebo plně aktivovaný Mek (0,05-0,1 jednotky) za aktivace Erk a inkubuje se 30 minut při teplotě 30  $^{\circ}\text{C}$ . Pak se přidá substrát a gama  $^{33}\text{P}$  ATP za získání konečné koncentrace 0,5-1 mM MBPP nebo 250-500  $\mu\text{M}$  Myc; 0,2-0,5 uCi gama  $^{33}\text{P}$  ATP/zkumavka; konečná koncentrace 50  $\mu\text{M}$  ATP. Vzorke se inkubují 30 minut při teplotě 30  $^{\circ}\text{C}$  a reakce se zastaví přidáním 25  $\mu\text{l}$  ledově chladné 10% TCA. Po vychlezení vzorků ledem po dobu 30 minut, se 20  $\mu\text{l}$  vzorky převedou na P81 fosfocelulosový filtrační papír nebo příslušný MPT s P81 filtrem. Filtrační papíry nebo MTP se promyjí dvakrát velkým objemem 1% octové kyseliny a pak dvakrát vodou. Filtry nebo MTP se krátce vysuší vzduchem, pak se přidá scintilant a vzorky se měří scintilačním počítadlem nastaveným na měření izotopu  $^{33}\text{P}$ . Změří se i vzorky obsahující pozitivní kontrolní vzorek (aktivovaný enzym a substrát); kontrolní vzorek bez enzymu; kontrolní vzorek bez substrát; vzorky s různými koncentracemi inhibitoru a vzorky s referenčními inhibitory (jiné aktivní sloučeniny nebo nespecifické inhibitory jako je staurosporin nebo K252 B).

Zdrojová data se získají jako cpm. U násobných vzorků se vypočte průměr a provede se korekce na pozadí. Střední cpm hodnoty se vynesou do tabulky po skupinách inhibice (%) se vypočte jako  $(\text{korigovaná hodnota cpm kontrolního vzorku} - \text{korigovaná hodnota cpm/kontrolní vzorek}) \times 100 = \text{inhibice } (\%)$ . Pokud se testuje několik koncentrací inhibitoru, stanoví se graficky hodnota  $IC_{50}$  (koncentrace, která poskytne 50% inhibici) z křivky dávka/odpověď pro % inhibice nebo pomocí vhodného počítačového programu. Výsledky získané pro reprezentativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou uvedeny v tabulce 3, kde je u některých sloučenin uvedeno několik hodnot - to znamená, že sloučeniny byly měřeny více než jednou.

Tabulka 3

Inhibice mitogenem aktivované proteinové kinázy (Mek-Erk)

<u>Příklad</u>	<u>IC50 (<math>\mu\text{M}</math>)</u>	<u>Příklad</u>	<u>IC50 (<math>\mu\text{M}</math>)</u>
21	>100	27	>100
21	10	27	>100
21	>50	28	6
22	>100	30	50
22	>100	35	>100
23	>100	37	>100
23	100	43	>100
24	>100	44	>100
24	>100	49	25
25	>100	49	25
25	8	57	>100
25	50	58	>100
26	>100		

Inhibice růstu rakovinných buněk měřená počtem buněk

Lidské nádorové buňky se nanesou na 96-jamkovou desku (250  $\mu\text{l}$ /jamka,  $1-6 \times 10^4$  buněk/ml) v RPMI 1640 mediu obsahujícím 5 % FBS (fetální telecí sérum). Po 24 hodinách od nanesení se přidá

testovaná sloučenina v pěti různých koncentracích (0,01 až 100 mg/ml) nebo při nižší koncentraci u účinnějších sloučenin. Po 48 hodin působení testované sloučeniny se buňky zafixují trichloroctovou kyselinou a přidá se Sulforhodamin B. Po promytí trichloroctovou kyselinou se navázané barvivo solubilizuje v 10 mM Tris báze a změří se optická hustota za použití čtečky desky. Za podmínek testu je odpovídá optická hustota počtu buněk v jamce. Z měření se stanoví hodnota  $IC_{50}$  (koncentrace působící 50% inhibici buněčného růstu) z křivky inhibice růstu. Postup je podrobně popsán v práci Philip Skehan a další, J. Natk. Canc. Inst. 82, 1107-1112 (1990). Získané hodnoty uvádí tabulka 4. Informace o některých buněčných kmenech použitých v tomto testu jsou dostupné z publikace American Type Tissue Collection: Cell Lines and Hybridomas, 1994 Reference Guide, 8. vydání. Buněčný kmen Her2Neu cel je 3T3 kmen, který byl transfekován kinázou Her2 receptoru.

Tabulka 4

Inhibice růstu rakovin. buněk měřená počtem buněk ( $IC_{50}$   $\mu\text{g/ml}$ )

<u>Ex.</u>	<u>MDA435</u>	<u>A431</u>	<u>SKBR3</u>	<u>A2780S</u>	<u>A2780DDP</u>	<u>SW620</u>	<u>LOX</u>	<u>MCF7</u>	<u>3T3</u>	<u>Her2Neu</u>
30	>5	2.761	4.826	1.771	4.002	>5				
57	>5	3.918	>5	3.33	>5	>5				
58	2.4	0.4	2.9	1.0	1.8	4.1				
59	>5	0.4	4.1	3.5	3.1	>5				
61	0.88	0.23	0.12	0.06	0.13	0.17	0.07	0.40		
62									0.373	0.106
62	0.4635	0.08798	0.03565			0.356			0.2716	0.04359
63	49	0.5	0.4	0.5	0.8	41	57			
64	0.98	0.31		0.74	0.43		3.60	3.87		
64	3.942	0.209	1.876	2.363	2.246	4.621				
65	47	59	41	31	52	42	56			
74	>5	2.228	4.633			>5			4.479	>5
85	4.203	3.056	3.591	2.344	2.969	4.724				

Z výsledků získaných pro reprezentativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu vyplývá, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou antineoplazmatická činidla, která jsou vhodná pro léčení, inhibici růstu nebo hubení neoplazmatu.

Zejména jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné pro léčení inhibici růstu nebo hubení neoplazmatu (který provádí expresi EGFR) jako je prsní, ledvinné, měchýřové, ústní, hrtanové, esofagické, žaludeční, střevní, vaječnickové nebo plicní neoplazma. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také vhodné vhodné pro léčení inhibici růstu nebo hubení neoplazmatu prsu, které exprimuje receptorový protein produkovaný erbB2 (Her2) onkogenem. Navíc jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné pro léčení nebo inhibici polycystické ledvinové choroby a střevních polypů.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze pro podávání formulovat čisté nebo spojené s jedním nebo několika farmaceuticky upotřebitelnými nosiči - například rozpouštědly, ředidly apod. - a lze je podávat perorálně ve formě jako jsou tablety, kapsule, dispergovatelné prášky, granule nebo suspenze obsahující například od 0,05 do 5 % suspendujícího činidla, sirupy obsahující například od 10 do 50 % cukru a roztoky obsahující například od 20 do 50 % ethanolu apod.; nebo parenterálně ve formě sterilních injekčních roztoků nebo suspenzí obsahujících od 0,05 do 5 % suspendujícího činidla v isotonickém médiu. Tyto farmaceutické prostředky mohou obsahovat například od 0,05 do 90 % aktivní složky v kombinaci s nosičem, častěji 5 % až 60 % hmotnostních.

Účinné dávkování aktivní složky závisí na konkrétní použité sloučenině, způsobu podávání a závažnosti léčeného stavu. Ale obecně se uspokojivé výsledky dosahují, pokud se sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávají v denní dávce od 0,5 do 1000 mg/kg tělesné hmotnosti a popřípadě se rozdělí do 2 až 4 dávek za den nebo se podávají ve formě s dlouhodobým uvolňováním. Pro největší savce je celková denní dávka od 1 do

1000 mg, výhodně od 2 do 500 mg. Dávkovací formy vhodné pro vnitřní použití obsahují od 0,5 do 1000 mg aktivní sloučeniny v naznačené směsi s pevným nebo kapalným farmaceuticky upotřebitelným nosičem. Tento rozsah dávkování lze upravit pro dosažení optimálního terapeutického účinku. Například lze během dne podávat několik rozdělených dávek nebo lze dávku proporčně snížit podle požadavků dané terapeutické situace.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze podávat perorálně i intravenózně nebo do svalů nebo podkožně. Pevné nosiče zahrnují škrob, laktosu, hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrytalickou celulosu, sacharosu a kaolin, kapalně nosiče zahrnují sterilní vodu, polyethylenglykoly, neionogenní povrchově aktivní látky a jedle oleje jako kukuřičný, podzemnicový a sezamový olej, které jsou vhodné vzhledem k povaze aktivní složky a požadované formě podávání. Dále lze výhodně použít přísady obvyklé při přípravě farmaceutických prostředků jako jsou příchuti, barviva, konzervační látky a antioxidant, například vitamin E, askorbová kyselina, BHT a BHA.

Výhodné farmaceutické prostředky z pohledu snadné přípravy a podávání jsou pevné prostředky, zejména tablety a kapsule plněné pevnou látkou nebo kapalinou. Výhodné je perorální podávání sloučenin.

V některých případech může být žádoucí podávat sloučeniny přímo do dýchacích cest ve formě aerosolu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze také podávat parenterálně nebo intraperitoneálně. Roztoky nebo suspenze těchto aktivních sloučenin jako volných bází nebo farmakologicky upotřebitelných solí lze připravit ve vodě výhodně smíchané s povrchově aktivní látkou jako je hydroxypropyl-

celulosa. Také lze připravit disperze v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a jejich směsích v oleji. Za běžných podmínek skladování a použití tyto přípravky obsahují konzervační látky jako ochranu před růstem mikroorganismů.

Farmaceutické formy vhodné pro injekce zahrnují roztoky nebo disperze ve sterilované vodě a sterilní prášky pro bezprostřední přípravu sterilních injekčních roztoků nebo disperzí. Ve všech případech musí být podávací formy sterilní a musí být tekuté tak, aby snadno procházely stříkačkou. Dále musí být stabilní za podmínek výroby a skladování a musí být konzervovány proti kontaminujícímu působení mikroorganismů jako jsou bakterie a houby. Nosičem může být rozpouštědlo nebo disperzní médium zahrnující například vodu, ethanol, polyol (např. glycerol, propylenglykol a kapalný polyethylenglykol), jejich směsi a rostlinné oleje.

Při léčení rakoviny lze sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávat v kombinaci s dalšími protinádorovými látkami nebo současně s ozařováním. Tyto další látky nebo ozařování lze aplikovat současně nebo v jiném čase než sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Toto spojené léčení může působit synergicky a vést ke zvýšené účinnosti. Například lze sloučeniny podle předkládaného vynálezu použít v kombinaci s mitotickými inhibitory jako je taxol nebo vinblastin, alkylačními činidly jako je cisplatina nebo cyklofosamid, antimetabolity jako je 5-fluoruracil nebo hydroxymočovina, DNA interkalátory jako je adriamycin nebo bleomycin, inhibitory topoisomerasy jako je etoposid nebo camptothecin, antiangiogenními činidly jako je angiostatin a antiestrogeny jako je tamoxifen.

Příklady provedení vynálezu



Následující reprezentativní příklady ukazují přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu.

### **Příklad 1**

#### *4-Chlor-but-2-ynová kyselina*

Ve 40 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 2 ml propargylchloridu (26,84 mmol) v atmosféře dusíku a směs se ochladí se na teplotu -78 °C. Po přidání n-butyllithia (5,4 ml, 13,42 mmol, 2,5M roztok v n-hexanu) se směs míchá 15 minut a pak se do směsi 2 hodiny zavádí suchý suchý oxid uhličitý při teplotě -78 °C. Reakční roztok se filtruje a neutralizuje 3,5 ml 10% kyseliny sírové. Po odpaření se zbytek extrahuje etherem. Etherový roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Po odpaření suchého etherového roztoku se získá 0,957g (60 %) produktu ve formě oleje: ESMS m/z 116,6 (M-H<sup>+</sup>).

### **Příklad 2**

#### *4-Dimethylamino-but-2-ynová kyselina*

K 1-dimethylamino-2-propynu (20 g, 240 mmol) ve 100 ml tetrahydrofuranu se v atmosféře dusíku pomalu přidá n-butyllithium v hexanu (96 ml, 2,5M roztok v n-hexanu). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě -78 °C a pak se do směsi přes noc zavádí suchý oxid uhličitý. Výsledný roztok se nalije do vody a promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se odpaří za sníženého tlaku za získání surové kyseliny. Suchá kyselina se rozpustí v methanolu a nerozpustné soli se odstraní filtrací. Filtrát se odpaří a vysuší ve vakuu za získání 15,6 g 4-dimethylamino-but-2-ynové kyseliny: hmotostní spektrum (m/e): M-H 126.

### **Příklad 3**

*Bis-(2-methoxy-ethyl)-prop-2-ynyl-amin*

Propargylbromid (17,8 g, 150 mmol) se přidá po kapkách do směsi bis(2-methoxyethyl)aminu (20 g, 150 mmol) a uhličitanu cesného (49 g, 150 mmol) v 350 ml acetonu. Směs se míchá přes noc v atmosféře dusíku při teplotě místnosti. Anorganické soli se pak odstraní filtrací a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se pak odpaří za získání 20 g bis-(2-methoxyethyl)-prop-2-ynylaminu: hmotostní spektrum (m/e): M+H 172.

**Příklad 4***4-[Bis-(2-methoxyethyl)-amino]-but-2-ynová kyselina*

n-Butyllithium v hexanu (42 ml, 2,5M roztok v n-hexanu) se pomalu přidá k bis-(2-methoxyethyl)-prop-2-ynyl-aminu (18 g, 105 mmol) v 80 ml tetrahydrofuranu v atmosféře dusíku. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě -78 ° a pak se přes noc do směsi zavádí suchý oxid uhličitý. Výsledný roztok se nalije do vody a promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se odpaří za sníženého tlaku za získání surové kyseliny. Suchá kyselina se rozpustí v methanolu a nerozpustné soli se odstraní filtrací. Filtrát se odpaří a vysuší ve vakuu za získání 18 g 4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-but-2-ynové kyseliny: hmotostní spektrum (m/e): M-H 214.

**Příklad 5***1-Methyl-4-prop-2-ynylpiperazin*

Propargylbromid (23,8 g, 200 mmol) se přidá po kapkách ke směsi 1-methylpiperazinu (20 g, 200 mmol) a uhličitanu cesného (65 g, 200 mmol) v 350 ml acetonu. Směs se míchá přes noc v atmosféře

dusíku při teplotě místnosti. Anorganické soli se pak odstraní filtrací a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se pak odpaří za získání 7,5 g 1-methyl-4-prop-2-ynylpiperazinu: hmotostní spektrum (m/e): M+H 139.

#### **Příklad 6**

##### *4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-but-2-ynová kyselina*

n-Butyllithium v hexanu (17,2 ml, 2,5M roztok v n-hexanu) se pomalu přidá k 1-methyl-4-prop-2-ynylpiperazinu (6,0 g, 43,5 mmol) v 40 ml tetrahydrofuranu v atmosféře dusíku. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě -78 °C a pak se přes noc do směsi zavádí suchý oxid uhličitý. Výsledný roztok se nalije do vody a promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se odpaří za sníženého tlaku za získání surové kyseliny. Suchá kyselina se rozpustí v methanolu a nerozpustné soli se odstraní filtrací. Filtrát se odpaří a vysuší ve vakuu za získání 7 g 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-but-2-ynové kyseliny: hmotostní spektrum (m/e): M-H 181.

#### **Příklad 7**

##### *(2-Methoxyethyl)-methylprop-2-ynyl-amin*

Propargylbromid (26,8 g, 225 mmol) se přidá po kapkách ke směsi N-(2-methoxyethyl)methylaminu (20 g, 225 mmol) a uhličitanu cesného (73 g, 225 mmol) v 350 ml acetonu. Směs se míchá přes noc v atmosféře dusíku při teplotě místnosti. Anorganické soli se pak odstraní filtrací a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se pak odpaří za

získání 14 g (2-methoxyethyl)-methylprop-2-ynyl-aminu:  
hmotostní spektrum (m/e): M+H 127.

#### **Příklad 8**

##### *4-[(2-Methoxyethyl)-methylamino]-but-2-ynová kyselina*

n-Butyllithium v hexanu (37,8 ml, 2,5M roztok v n-hexanu) se pomalu přidá k roztoku (2-methoxyethyl)-methylprop-2-ynylaminu (12,0 g, 94,5 mmol) v 90 ml tetrahydrofuranu v atmosféře dusíku. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě -78 °C a pak se do reakční směsi přes noc zavádí suchý oxid uhličitý. Výsledný roztok se nalije do vody a promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se odpaří za sníženého tlaku za získání surové kyseliny. Suchá kyselina se rozpustí v methanolu a nerozpustné soli se odstraní filtrací. Filtrát se odpaří a vysuší ve vakuu za získání 15 g 4-[(2-methoxyethyl)-methylamino]-but-2-ynové kyseliny: hmotostní spektrum (m/e): M-H 170.

#### **Příklad 9**

##### *Allylmethyl-prop-2-ynylamin*

Propargylbromid (33,4 g, 281 mmol) se přidá po kapkách ke směsi isopropylmethylaminu (20 g, 281 mmol) a uhličitanu cesného (90 g, 281 mmol) v 350 ml acetonu. Směs se míchá přes noc v atmosféře dusíku při teplotě místnosti. Anorganické soli se pak odstraní filtrací a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se pak odpaří za získání 4,6 g allylmethylprop-2-ynyl-aminu: hmotostní spektrum (n/e): M+H 110.

**Příklad 10***4-(Allylmethylamino)-but-2-ynová kyselina*

n-Butyllithium v hexanu (16,4 ml, 2,5M roztok v n-hexanu) se pomalu přidá k allylmethylprop-2-ynylaminu (4,5 g, 46 mmol) v 50 ml tetrahydrofuranu v atmosféře dusíku. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě -78 °C a pak se přes noc do směsi zavádí suchý oxid uhličitý. Výsledný roztok se nalije do vody a promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se odpaří za sníženého tlaku za získání surové kyseliny. Suchá kyselina se rozpustí v methanolu a nerozpustné soli se odstraní filtrací. Filtrát se odpaří a vysuší ve vakuu za získání 4,1 g 4-(allylmethylamino)-but-2-ynové kyseliny: hmotostní spektrum (m/e): M-H 152.

**Příklad 11***4-Methoxymethoxybut-2-ynová kyselina*

K suspenzi 8,2 g 60% hydridu sodného v minerálním oleji v 271 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C za míchání v atmosféře dusíku přidá po kapkách 10 g propargylalkoholu během 15 minut. Směs se míchá dalších 30 minut. K míchané směsi se při 0 °C přidá 15,8 g chlormethylmethyletheru. Míchání se pokračuje při teplotě místnosti přes noc. Směs se filtruje a filtrát se odpaří. Zbytek se destiluje (35-38 °C, 4 mm rtuťového sloupce) za získání 8,5 g kapaliny. Destilát se rozpustí v 200 ml etheru. Roztok se míchá v atmosféře dusíku a ochladí na teplotu -78 °C a během 15 minut se přidá 34,1 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu. Míchání pokračuje další 1,5 hodiny. Do reakční směsi se zavádí suchý oxid uhličitý a reakční směs se vytemperuje z -78 °C na teplotu místnosti. Směs se míchá v atmosféře oxidu uhličitého přes noc. Směs se nalije do směsi 14 ml chlorvodíkové kyseliny a 24 ml vody. Organická vrstva se

oddělí a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se suší 1 hodinu při 100 °C a tlaku 4 mm sloupce rtuti za získání 10,4 g 4-methoxymethoxybut-2-ynové kyseliny.

#### **Příklad 12**

##### *4-Bromkrotonová kyselina*

Za použití postupu podle práce Giza Braun, J. Am. Chem. Soc. 52, 3167 (1930) se 11,76 ml (17,9 g; 0,1 mol) methyl-4-bromkrotonátu v 32 ml ethanolu a 93 ml vody se ochladí na teplotu -11 °C. Reakční směs se intenzívně míchá a po částech se přidá 15,77 g (0,05 mol) jemně rozetřeného hydroxidu barnatého během jedné hodiny. Chlazení a intenzívní míchání pokračuje 16 hodin. Reakční směs se pak extrahuje 100 ml etheru. K vodné vrstvě se přidá 2,67 ml (4,91 g; 0,05 mol) koncentrované kyseliny sírové. Výsledná směs se extrahuje třikrát 100 ml etheru. Spojené etherové extrakty se promyjí 50 ml nasyceným roztokem chloridu sodného a pak vysuší síranem sodným. Roztok se odpaří za získání oleje. Tento olej se rozpustí ve 400 ml vroucího heptanu za získání medu. Heptanový roztok se oddělí a odpaří na objem 50 ml. Ochlazení poskytne 3,46 g produktu.

#### **Příklad 13**

##### *4-(2-Methoxyethoxy)-but-2-ynová kyselina*

K suspenzi 6,04 g (151 mmol) 60% hydridu sodného ve 200 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá po kapkách během 15 minut 10 g (131,4 mmol) 2-methoxyethanolu. Po 1 hodině se po kapkách přidá 19,54 g (131,4 mmol) 80% propargylbromidu. Směs se míchá 17 hodin při teplotě místnosti, směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se destiluje (48-51 °C, 4 mm

sloupce rtuti) za získání 11,4 g bezbarvé kapaliny. Tato se rozpustí v 250 ml etheru a ochladí za míchání v atmosféře dusíku na teplotu  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . K tomuto roztoku se po kapkách během 15 minut přidá 39,95 ml (99,9 mmol) 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu. Po 1,5 hodině do směsi zavádí suchý oxid uhličitý a směs se pomalu vytemperuje na teplotu místnosti. Směs se ponechá v atmosféře oxidu uhličitého přes noc. Ke směsi se pak přidá 100 ml 3N chlorvodíkové kyseliny a pevný chlorid sodný. Organická vrstva se oddělí a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se suší ve vakuu za získání 11,4 g sloučeniny uvedené v názvu: hmotostní spektrum (elektrosprej m/e, negativní mód): M-H 156,8.

#### **Příklad 14**

##### *4-(Methoxymethoxy)-but-2-ynová kyselina*

K suspenzi 8,2 g (205 mmol) 60% hydridu sodného ve 271 ml tetrahydrofuranu se přidá po kapkách při teplotě  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  za míchání 10,0 g (178,4 mmol) propargylalkoholu. Po 30 minutách se přidá 15,8 g (196,2 mmol) chlormethylmethyletheru. Směs se míchá přes víkend při teplotě místnosti, pak se filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se destiluje ( $35\text{--}38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 4 mm sloupce rtuti) za získání 8,54 g bezbarvé kapaliny. Ta se rozpustí v 200 ml etheru a ochladí na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  za míchání v atmosféře dusíku. K tomuto roztoku se po kapkách během 15 minut přidá 34,1 ml (85,3 mmol) 2,5M n-butyllithia v hexanu. Po 1,5 hodině se do směsi zavádí suchý oxid uhličitý a směs se pomalu vytemperuje na teplotu místnosti. Směs se ponechá v atmosféře oxidu uhličitého přes noc. Ke směsi se pak přidá 14 ml chlorvodíkové kyseliny ve 24 ml vody. Organická vrstva se oddělí a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se

odpaří a zbytek se suší ve vakuu za získání 10,4 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě kapaliny.

#### Příklad 15

##### *4-((2S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)butynová kyselina*

K roztoku 5,49 g (35,9 mmol) (2S)-2-methoxymethyl-1-prop-2-ynylpyrrolidinu ve 100 ml tetrahydrofuranu se při -78 °C v atmosféře dusíku přidá během 10 minut roztok n-butyllithia v hexanu (35,9 mmol). Směs se při této teplotě míchá 1 hodinu a pak se do směsi zavádí oxid uhličitý a zároveň se pomalu vytemperuje na 25 °C. Směs se míchá přes noc, pak se přidá 100 ml vody, reakční směs se extrahuje ethylacetátem a extrakty se odloží. PH směsi se upraví na 7 pomocí 20% kyseliny sírové a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se suspenduje v methanolu a filtruje. Filtrát se odpaří a vysuší ve vakuu za získání 7,06 g 4-((2S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)butynové kyseliny ve formě hnědé pěny: hmotostní spektrum (elektrosprej m/e): M+H 198,0.

#### Příklad 16

##### *(2S)-2-Methoxymethyl-1-prop-2-ynylpyrrolidin*

Směs 4,82 g (41,9 mmol) S-2-(methoxymethyl)pyrrolidinu, 13,7 g (41,9 mmol) uhličitanu cesného a 5,00 g (41,9 mmol) propargylbromidu se v 80 ml acetonu míchá přes noc při 25 °C. Reakční směs se filtruje a filtrát se odpaří. Zbytek se zředí malým množstvím vody a nasyceného NaHCO<sub>3</sub> a extrahuje se etherem. Extrakt se odbarví aktivním uhlím, vysuší a odpaří za získání 5,93 g (2S)-2-methoxymethyl-1-prop-2-ynylpyrrolidinu ve formě žlutooranžového oleje: hmotostní spektrum (elektrosprej m/e): M+H 153,8.



**Příklad 17**

*4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)but-2-ynová kyselina*

K roztoku 10,1 g (55,8 mmol) 3-(1,4-dioxa-8-azaspiro-[4,5]dec-8-yl)but-2-ynu ve 185 ml tetrahydrofuranu se při -78 °C v atmosféře dusíku přidá po kapkách n-butyllithium v hexanu (55,8 mmol). Směs se míchá 1 hodinu při -78 °C a pak se zavádí oxidu uhličitý a směs se pomalu vytemperuje na 25 °C. Po míchání přes noc se reakční směs zředí 150 ml vody, extrahuje se ethylacetátem a extrakty se odloží. PH roztoku se upraví na 6 pomocí 2M kyseliny sírové a roztok se odpaří. Zbytek se suspenduje v methanolu a filtruje. Filtrát se odpaří a vysuší ve vakuu za získání 4,5 g 4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-but-2-ynové kyseliny ve formě hnědé amorfnní pevné látky: hmotostní spektrum elektrosprej m/e): M+H 225,8.

**Příklad 18**

*3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)but-2-yn*

Směs 10,0 g (69,9 mmol) 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekanu, 22,8 g (69,9 mmol) uhličitánu cesného a 8,32 g (69,9 mmol) propargylbromidu se ve 165 ml acetonu míchá přes noc při 25 °C. Reakční směs se filtruje a filtrát se odpaří do sucha. Ke zbytku se přidá malé množství vody a nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a extrahuje se etherem. Etherové extrakty se odbarví aktivním uhlím, vysuší a odpaří za získání 10,8 g 3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)but-2-ynu ve formě žlutooranžového oleje: hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): M+H 181,8.

**Příklad 19**

*2-(2-Chlor-5-nitropyridin-3-karbonyl)-3-dimethylaminoakrylonitril*

Roztok 10,6 g (52,5 mmol) 3-karboxy-2-chlor-5-nitropyridinu (J. Med. Chem. 1895, 1992) a 8,86 g (69,8 mmol) oxalylchloridu se míchá ve 200 ml methylenchloridu. Přidá se 0,2 ml N,N-dimethylformamidu a směs se míchá 5,5 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a výsledný chlorid kyseliny se použije bez dalšího čištění. Chlorid kyseliny se rozpustí ve 163 ml methylenchloridu obsahujícího 5,55 g (55,5 mmol) 3-dimethylaminoakrylonitrilu a 7,46 g (57,7 mmol) diisopropylethylaminu. Roztok se 16 hodin zahřívá k varu v atmosféře dusíku. Směs se zředí chloroformem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a nanese na kolonu silikagelu. Produkt se vymyje směsí chloroformu a etheru. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se rozmíchá ve směsi ethylacetát-hexan 1:1 přičemž směs krystalizuje. Pevná látka se oddělí za získání 8,9 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě oranžové pevné látky: hmotostní spektrum (chemická ionizace, m/e): M+H 281.

#### Příklad 19

##### *6-Nitro-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naftyridin-3-karbonitril*

Roztok obsahující 22,4 g (79,8 mmol) 2-(2-chlor-5-nitropyridin-3-karbonyl)-3-dimethylaminoakrylonitrilu ve směsi 500 ml ethanolu a 180 ml koncentrovaného hydroxidu amonného se zahřívá 2 hodiny k varu. Směs se ochladí a pevná látka se oddělí a promyje etherem. Zahuštění filtrátu poskytne druhý podíl, který se také oddělí a promyje etherem. Oba podíly se spojí. Po vysušení se získá 19,3 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky: hmotostní spektrum (elektrosprej m/e): M-H 215 (negativní mód).

#### Příklad 20

**4-Chlor-6-nitro-[1,8]naftyridin-3-karbonitril**

Směs 19,3 g (89,3 mmol) 6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naftyridin-3-karbonitrilu se v 386 ml oxychloridu fosforečného zahřívá 24 hodin k varu. Přebytek oxychloridu fosforečného se odstraní a zbytek se smíchá s ethylacetátem a 15 g hydroxidu draselného ve 200 ml ledové vody. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje několikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty mají objem 4000 ml. Extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a roztok se filtruje přes krátky sloupec silikagelu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozmíchá s etherem, pevná látka se oddělí za získání 15,7 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě oranžové pevné látky: hmotostní spektrum (elektrosprej m/e): M+H 235.

**Příklad 21****4-(3-Bromfenylamino)-6-nitro-[1,8]naftyridin-3-karbonitril**

Směs 7,5 g (32 mmol) 4-chlor-6-nitro-[1,8]naftyridin-3-karbonitrilu a 5,5 g (32 mmol) 3-bromanilin se ve 175 ml isopropanolu 2 hodiny míchá a zahřívá k varu 2 hodiny 45 minut. Směs se ochladí, pevná látka se oddělí a promyje etherem za získání 12,9 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutého hydrochloridu: hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): M+H 370, 373.

**Příklad 22****6-Amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,8]naftyridin-3-karbonitril**

Směs 11,2 g (30,3 mmol) 4-(3-bromfenylamino)-6-nitro-[1,8]naftyridin-3-karbonitrilu, 5,1 g (90,8 mmol) práškového železa a 8,1 g (151 mmol) chloridu amonného se 40 minut mechanicky míchá a zahřívá k varu ve směsi 330 ml voda a 560 ml methanolu.

Vrstva kapaliny se dekantuje od pevné látky a zředí ethylacetátem, pak se přidá nasycený hydrogenuhličitan sodný a nasycený roztok chloridu sodného. Tato směs se několikrát extrahuje ethylacetátem (konečný objem 3500 ml). Spojené extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a filtrují přes krátký sloupec silikagelu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se míchá s etherem. Pevná látka se oddělí a vysuší za získání 8,04 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě oranžové pevné látky: hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): M+H 340, 342, 1.

### Příklad 23

*N-[5-(3-Brom-fenylamino)-6-kyano-[1,8]naftyridin-3-yl]-akrylamid*

K roztoku 1,4 g (4,12 mmol) 6-amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,8]-naftyridin-3-karbonitrilu a 1,67 g (16,5 mmol) N-methyl-morfolinu ve směsi 6 ml N,N-dimethylformamidu a 35 ml tetrahydrofuranu se přidá za míchání při 0 °C během 10 minut roztok 0,52 g (5,76 mmol) akryloylchloridu v 10 ml tetrahydrofuranu. Po 3 hodinách při 0 °C se většina rozpouštědla odpaří a přidá se nasycený hydrogenuhličitan sodný. Pevná látka se oddělí a promyje vodou. Po vysušení vzduchem se pevná látka extrahuje 500 ml vroucího tetrahydrofuranu. Tetrahydrofuran se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacet-methanol za získání 0,29 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky: hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): M+H 394, 396.

### Příklad 24

*[5-(3-Bromfenylamino)-6-kyano-[1,8]-naftyridin-3-yl]amid  
but-2-ynové kyseliny*

K roztoku 0,85 g (10,1 mmol) tetrolové kyseliny a 1,8 g (17,96 mmol) N-methylmorfolinu v 18 ml tetrahydrofuranu, který se míchá při 0 °C, se pomalu přidá 1,35 g (9,9 mmol) isobutylchloroformátu. Po 15 minutách se tato směs přidá k roztoku 1,3 g (3,8 mmol) 6-amino-4-(3-brom-fenylamino)-[1,8]naftyridin-3-karbonitrilu a 5 mg 4-N,N-dimethylaminopyridinu v 10 ml pyridinu. Směs se míchá 2,25 hodiny při teplotě místnosti. Tetrahydrofuran se odstraní, ke směsi se přidá zředěný roztok hydrogenuhličitanu sodného a pevná látka se oddělí filtrací, vysuší vzduchem a chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát-methanol. Získá se 0,46 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutohnědého prášku: hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): M+H 408,1, 406,0.

#### **Příklad 25**

*4-(3-Chlor-4-fluorfenylamino)-6-nitro-[1,8]naftyridin-3-karbonitril*

Postupem popsaným v příkladu 21 se 2,5 g (10,66 mmol) 4-chlor-6-nitro-[1,8]naftyridin-3-karbonitrilu a 1,55 g (10,66 mmol) 3-chlor-4-fluoranilinu převede na 3,51 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutého pevného hydrochloridu: hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): M+H 344,1.

#### **Příklad 26**

*6-Amino-4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-[1,8]naftyridin-3-karbonitril*

Postupem popsaným v příkladu 22 se 3,2 g (8,4 mmol) 4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-nitro-[1,8]naftyridin-3-karbonitrilu redukuje za získání 2,07 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutohnědého prášku.

**Příklad 27**

*[5-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-kyano-[1,8]-naftyridin-3-yl-  
amid but-2-ynové kyseliny*

Postupem popsaným v příkladu 24 se 0,8 g (2,55 mmol) 6-amino-4-(3-chlor-4-fluor-fenylamino)-[1,8]naftyridin-3-karbonitrilu převede na 0,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě hnědé pevné látky: hmotostní spektrum (elektrosprej, M/e): M+H 380,1.

**Příklad 28**

*N-[5-(3-Bromfenylamino)-6-kyano-[1,8]naftyridin-3-yl]-2-chlor-  
acetamid*

K roztoku 0,74 g (2,2 mmol) 6-amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,8]-naftyridin-3-karbonitrilu a 0,7 g (5,44 mmol) diisopropylaminu v 7 ml N-methylpyrrolidonu se přidá během 5 minut za míchání při 0 °C roztok 0,29 g (2,6 mmol) chloracetylchloridu v 5 ml tetrahydrofuranu. Po 1 hodině při 0 °C se směs vytemperuje na teplotu místnosti. Směs se nalije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Pevná látka se oddělí a vysuší vzduchem. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát-methanol za získání 0,7 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutohnědé pevné látky: hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): M+H 416,1, 418,1.

**Příklad 29**

*4-Brom-2-butenoylchlorid*

K míchanému roztoku 123,9 g (522 mmol) trimethylsilyl-brom-2-butenoátu (Synthesis 745, 1983) a 72,9 g (50,3 ml, 676 mmol) oxalylchloridu se přidá 7 kapek dimethylformamidu. DOjde

k velmi rychlému uvolnění plynu. Směs se míchá celkem 4 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se destiluje při tlaku 0,4 mm sloupce rtuti. Frakce s teplotu varu 60-62 °C poskytne 79,8 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světležluté kapaliny.

### Příklad 30

*[5-(3-bromfenylamino)-6-kyano-[1,8]naftyridin-3-yl-amid  
4-dimethylaminobut-2-enové kyseliny*

K suspenzi 2,5 g (7,35 mmol) 6-amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,8]naftyridin-3-karbonitrilu a 0,95 g (7,35 mmol) diisopropylethyl aminu ve 40 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C za míchání přidá 1,42 g (7,72 mmol) 4-brom-2-butenoylchloridu a pak 5 ml N-methylpyrrolidonu. Po 1 hodině se přidá 55 ml 2M roztoku dimethylaminu v tetrahydrofuranu. Po 30 minutách se rozpouštědla odstraní. Ke zbytku se přidá ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce nejdřív směsí ethylacetát-methanol 9:1 za odstranění méně polárních nečistoto a pak směsí ethylacetát-methanol-triethylamin 40:10:1 za eluce 0,49 g produktu - získá se ve formě oranžového prášku; hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): M+H 450,9, 453,0; (M+2H)<sup>+</sup> 226,7, 225,8.

### Příklad 31

*2-Ethoxy-5-nitropyridin*

K bezvodému ethanolu (250 ml) se přidá sodík (2,25 g, 97,8 mmol) a pak 2-chlor-5-nitropyridin (15 g, 9,46 mmol) v atmosféře argonu. Výsledná směs se zahřívá k varu 10 hodin. Po mírném ochlazení se směs filtruje za odstranění

nerozpustných částic. Filtrát se zahustí na rotační vakuové odparce. Zbytek se rozmíchá s 50 ml absolutního ethanolu, pevná látka se oddělí filtrací a vysuší za získání 13,5 g produktu: teplota tání 90-92 °C; hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 169 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1508, 1378, 1290, 1118, 1027;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,431 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 4,512 (2H, kv,  $\text{CH}_2$ ), 6,800 (1H, d, C3-H), 8,337 (1H, dd, C4-H), 9,068 (1H, d, C5-H). Viz. Friedman a další, J. Amer. Chem. Soc. 69, 1947, 1204.

### Příklad 32

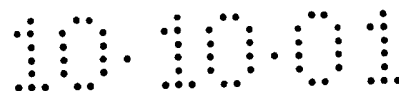
#### *Ethylester 2-kyano-3-(6-ethoxypyridin-3-ylamino)-akrylové kyseliny*

Hydrogenace 2-ethoxy-5-nitropyridinu (6,2 g, 36,9 mmol) s 10% Pd/C (500 mg) v absolutním methanolu (350 ml) při atmosférickém tlaku poskytne v kvantitativním výtěžku 2-ethoxy-5-aminopyridin. Produkt je podle TLC a NMR čistý, proto se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. 2-Ethoxy-5-aminopyridin se 10 hodin zahřívá k varu v toluenu s ethyl-(ethoxymethylen)kyanoacetátem (12 g, 2 mol ekv.). Reakční směs se ochladí a výsledná pevná látka se oddělí (je čistá podle TLC a H-NMR). Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 262,0 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2989, 2213, 1672, 1628, 1610; H-NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,235 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1,30,4 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 4,166 (2H, kv,  $\text{CH}_2$ ), 4,274 (2H, kv,  $\text{CH}_2$ ), 6,815 (1H, d, C3-H), 7,760 a 7,880 (1H, d, d, cis a trans olefinický H), 8,228 (1H, s, C2-H), 8,276 (1H, dd, C4-H), 10,50 (1H, šs, NH).

### Příklad 33

#### *6-Ethoxy-4-hydroxyl-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*





Vzorek ethylesteru 2-kyano-3-(6-ethoxy-pyridin-3-ylamino)-akrylové kyseliny se v atmosféře dusíku zahřívá na teplotu 257-259 °C (teplota látky) v Dowthermu po dobu 10-12 hodin. Po ochlazení se reakční směs se nalije do n-hexanu. Oddělí se černá látka, která se zpracuje směsí methanolu a dichlormethanu (1:5). Sloučenina uvedená v názvu (nebo její tautomer) se odpaří a vysuší. Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 215,9 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 3063, 2226; H-NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,355 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 4,412 (2H, kv,  $\text{CH}_2$ ), 7,244 (1H, d, C7-H), 7,983 (1H, d, C8-H), 8,682 (1H, s, C2-H), 10,50 (1H, šs, OH).

#### **Příklad 34**

##### *4-Chlor-6-ethoxy-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

Roztok 6-ethoxy-4-hydroxyl-[1,5]naftyridin-3-karbonitrilu (500 mg, mmol) v  $\text{POCl}_3$  se zahřívá k varu 2 hodiny v atmosféře dusíku. Teplota se sníží na 45-50 °C (lázeň) a zahřívání pokračuje další 2 hodiny. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří na rotační vakuové odparce. Ke zbytku se přidá směs ledu a vody, pH se upraví n abázické přídávkem  $\text{NH}_4\text{OH}$  a směs se extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahustí za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky (522 mg, 100 %). H-NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,437 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 4,572 (2H, kv,  $\text{CH}_2$ ), 7,495 (1H, d, C8-H), 8,407 (1H, d, C7-H), 9,108 (1H, s, C2-H).

#### **Příklad 35**

##### *4-(3-Bromfenylamino)-6-ethoxy-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

4-Chlor-6-ethoxyl-[1,5]naftyridin-3-karbonitril (500 mg, 2,14 mmol) se zahřívá k varu s m-bromanilinem (0,69 ml, 3 ekv.)



v přítomnosti hydrochloridu pyridu (250 mg, 1,1 ekv) v ethoxyethanolu (20 ml) v atmosféře argonu po dobu 3 hodin. Po ochlazení se směs zředí vodou, pH se upraví na zásadické pomocí  $\text{NH}_4\text{OH}$  a extrahuje se dichlormethanem. Extrakty se promyji nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahustí. Zbývající pevná látka se rozmíchá ve směsi dichlormethanu a etheru za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky. Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 370,9 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 3305, 2217; H-NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,365 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 4,585 (2H, kv,  $\text{CH}_2$ ), 7,327 (1H, d, C8-H), 7,395 (2H, m, C4' a C6' H v bromanilinu), 7,503, (1H, m, C5'-H), 7,618 (1H, s, C2'-H), 8,194 (1H, d, C7-H), 8,516 (1H, s, C2-H), 9,684 (1H, šs, NH).

#### **Příklad 36**

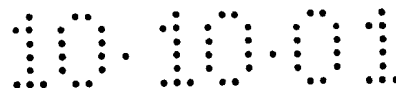
##### *4-Hydroxyl-[1,5]-naftyridin-3-karbonitril*

3-Aminopyridin se zahřívá k varu s ethyl(ethoxymethylen)kyanoacetátem (2 mol ekv.) v toluenu po dobu 10 hodin v atmosféře argonu. Po ochlazení se oddělí bílá látka a vysuší se. Tento materiál se zahřívá 10 hodin na teplotu 255-257 °C v Dowthermu. Během této operace se odstraní ethanol destilací. Po ochlazení se reakční směs se nalije do směsi methanou a dichlormethanu (1:2) za odstranění nepolárních látek. Sloučenina uvedená v názvu se oddělí a vysuší. Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 171,8 (M+H).

#### **Příklad 37**

##### *4-(3-Bromfenylamino)-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

Roztok 4-hydroxyl-[1,5]naftyridin-3-karbonitrilu (1,0 g, mmol) ve 20 ml  $\text{POCl}_3$  se zahřívá k varu 3 hodiny. Po ochlazení se



rozpouštědlo odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se převede do směsi ledu a vody, pH se upraví na bážické pomocí  $\text{NH}_4\text{OH}$  a směs se extrahuje dichlormethanem. Odpaření rozpouštědla poskytne 4-chlor-[1,5]naftyridin-3-karbonitril (285 mg, 28,5 %). Ten se zahřívá k varu s 3-bromanilinem (3 ekv.) v přítomnosti hydrochloridu pyridinu (350 mg) v ethoxyethanolu po dobu 3 hodin v atmosféře argonu. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se roztřepe mezi ledovou vodu a ethylacetát, pH se upraví na bážické ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným a zahustí. Zbytek se rozmíchá v etheru. Sloučenina uvedená v názvu se oddělí a promyje etherem a vysuší. Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 326,9 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$  : 3372, 2209; H-NMR  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,36 -7,90 (3H, m, C4'-C5'-H a C6'H v bromanilinu), 7,64 (1H, s, C2'-H), 7,94 (1H, dd, C7-H), 8,36 (1H, dd, C8-H), 8,66 (1H, s, C2-H), 8,98 (1H, dd, C6-H), 10,47 (1H, šs, NH).

### **Příklad 38**

#### *3-Morfolinopropanol*

K chlazenému (0 °C, ledová lázeň) roztoku morfolin (31,5 ml, 0,36 mol) v toluenu (300 ml) se přidá 3-bromopropanol (25 g, 0,18 mol) v atmosféře argonu. Chladicí lázeň se pak odstraní, výsledná směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se při teplotě místnosti 1 hodinu. Směs se zahřívá na 100 °C (teplota lázně) 3 hodiny v atmosféře argonu. Po ochlazení se směs zředí ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce



směsí 1:1 dichlormethan-hexan za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě čirého oleje.

### **Příklad 39**

#### *2-(3-Morfolin-4-ylpropoxy)-5-nitropyridin*

K chlazené (0 °C, ledová lázeň) suspenzi NaH (0,96 g, 20 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá 3-morfolinpropanol (2,9 g, 20 mmol) v atmosféře argonu. Tento roztok se míchá další 1 hodinu. Pak se najednou přidá roztok 2-chlor-5-nitropyridinu (3,2 g, 20 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) a výsledná směs se zahřívá k varu 5 hodin v atmosféře argonu. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří na rotační vakuové odparce a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahustí do sucha. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 10 % etheru v dichlormethanu za získání sloučeniny uvedené v názvu. Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 267,9 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2955, 1603, 1579, 1515; H-NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,95-2,05 (2H, m), 2,46-2,54 (6H, m), 3,71-3,74 (4H, m), 4,489 (2H, t), 6,812 (1H, d, C3-H), 8,49 (1H, dd, C4-H), 9,065 (1H, d, C5-H).

### **Příklad 40**

#### *Ethylester 2-kyano-3-[6-(3-morfolin-4-ylpropoxy)pyridin-3-yl-amino]-akrylové kyseliny*

Hydrogenace 2-(3-morfolin-4-yl-propoxy)-5-nitropyridinu (10 g, 38,54 mmol) s 10% Pd/C (methanol) při teplotě místnosti za atmosférického tlaku poskytne 2-(3-morfolin-4-ylpropoxy)-5-aminopyridin (9,2 g, 100 %). Ten se zahřívá k varu s ethyl(ethoxy-methylen)kyanoacetátem (13,1 g, 77,4 mmol) v toluenu po dobu 8

hodin v atmosféře argonu. Po ochlazení se oddělí a vysuší sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky (cca. 50 %). Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 361,0 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2214, 1704, 1637.

#### Příklad 41

*4-Hydroxy-6-(3-morfolin-4-ylpropoxy)-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

Roztok ethylesteru 2-kyano-3-[6-(3-morfolin-4-ylpropoxy)-pyridin-3-ylamino]-akrylové kyseliny (10 g) se zahřívá v Dowthermu (200 ml) na 260 °C (vnitřní teplota) v atmosféře argonu. Během prvních 8 hodin zahřívání se ethanol odstraní destilační hlavou připojenou k aparatuře. Reakční směs se pak zahřívá dalších 5 hodin na teplotu 260 °C. Po ochlazení se směs nalije do hexanu. Pevná látka se oddělí a suspenduje ve směsi dichlormethanu a methanolu (5:1). Černá nerozpustná látka se odstraní a filtrát se zředí etherem. Vysráží se žlutohnědá pevná látka, která se oddělí a vysuší za získání sloučeniny uvedené v názvu; hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 315,0 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2227, 1666, 1630; H-NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,88-1,90 (2H, m), 2,26-2,29 (6H, m), 2,51 (2H, m), 3,49 (2H, m), 4,34 (2H, m), 6,852 (1H, d, C7-H), 8,147 (1H, d, C8-H) 8,715 (1H, s, C2-H), 11,2 (1H, šs, OH).

#### Příklad 42

*4-Chlor-6-(3-morfolin-4-ylpropoxy)-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

K suspenzi 4-hydroxy-6-(3-morfolin-4-ylpropoxy)-[1,5]naftyridin-3-karbonitrilu v bezvodém dichlormethanu (150 ml) se přidá oxalylchlorid (2,7 ml, 31,8 mmol) a dimethylformamid (0,1 ml,

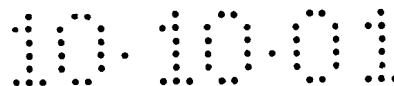
20 %) při teplotě místnosti v atmosféře dusíku. Suspenze přejde na čirý tmavě hnědý roztok. Výsledná směs se míchá další 1 hodinu. Rozpouštědlo se odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se rozpustí ve směsi vody a ledu, pH se upraví na báze (NH<sub>4</sub>OH) a směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahustí za získání sloučeniny uvedené v názvu (400 mg, 38 %). H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,88 (2H, m), 2,26-2,29 (6H, m), 2,51 (2H, m), 3,49 (2H, m), 4,34 (2H, m), 6,834 (1H, d, C7-H), 8,147 (1H, d, C8-H), 8,711 (1H, s, C2-H).

#### **Příklad 43**

*4-(3-Hydroxy-4-methylfenylamino)-6-(3-morfolin-4-ylpropoxy)-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

Směs 4-chlor-6-(3-morfolin-4-ylpropoxy)-[1,5]naftyridin-3-karbonitrilu (400 mg, 1,202 mmol), 5-aminokresolu (222 mg, 1,9 mmol) a hydrochloridu pyridinu (208 mg, 1,8 mmol) v ethoxyethanolu (20 ml) se zahřívá k varu 6 hodin v atmosféře argonu. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahustí. Zbytek se rozmíchá v dichlormethanu a přidá se ether a hexan za vzniku pevné látky. Oddělí se a vysuší žlutá pevná látka (200 mg, 40 %); hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 420 (M+H); IR cm<sup>-1</sup>: 3322, 2226, 1628.

#### **Příklad 44**



*4-(3-Bromfenylamino)-6-(3-morfolin-4-ylpropoxy)-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

Směs 4-chlor-6-(3-morfolin-4-yl-propoxy)-[1,5]naftyridin-3-karbonitrilu (700 mg, 2,10 mmol), 3-bromanilinu (0,458 ml, 4,2 mmol) a hydrochloridu pyridinu (534 mg, 2,2 mmol) se v ethoxyethanolu (30 ml) se zahřívá 6 hodin k varu v atmosféře argonu. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří na rotační vakuové odparce. Ke zbytku se přidá ledová voda, pH se upraví na bázičké pomocí  $\text{NH}_4\text{OH}$  a směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahustí. Olejovitý zbytek se rozpustí v dichlormethanu a přidá se ether a n-hexan za vzniku pevné látky. Po odpaření a vysušení se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě žluté pevné látky. Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 469,9 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2224, 1668, 1628; H-NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,88 (2H, m), 2,26-2,29 (6H, m), 2,51 (2H, m), 3,49 (2H, m), 4,34 (2H, m), 7,110 -7,311 (3H, m), 7,835 (1H, d, C7-H), 8,240 (1H, d, C8-H), 8,556 (1H, s), 8,721 (1H, s, C2-H), 9,850 (1H, s, NH).

**Příklad 45**

*4-(3-Hydroxy-4-methylfenylamino)-6-(2-morfolin-4-ylethoxy)-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

Postupem popsaným výše v příkladech 39-43 a za použití 2-morfolinethanolu se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě žluté pevné látky. Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 405,9 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2227, 1628; H-NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2,08 (3H, šs), 2,44-2,48 (4H, m), 3,40-3,57 (4H, m), 4,226 (2H, m), 4,710 (2H, šs), 6,96-7,06 (2H, m), 7,06 (1H, bs), 7,028 (1H, d, C7-H),



8,097 (1H, d, C8-H), 8,706 (1H, s, C2-H), 9,32 (1H, šs, OH), 9,42 (1H, s, NH).

#### **Příklad 46**

*4-(3-Bromfenylamino)-6-(2-morfolin-4-ylethoxy)-[1,5]-naftyridin-3-karbonitril*

Postupem popsaným výše v příkladech 39-43 a za použití 2-morfolinethanolu se získá sloučeninā uvedenā v názvu ve formě žluté pevné látky. Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 455,9 (M+H); H-NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2,44-2,48 (4H, m), 3,40-3,57 (4H, m), 4,226 (2H, m), 4,710 (2H, šs), 7,110 -7,311 (3H, m), 7,828 (1H, d, C7-H), 8,097 (1H, d, C8-H), 8,556 (1H, s), 8,706 (1H, s, C2-H), 9,42 (1H, s, NH).

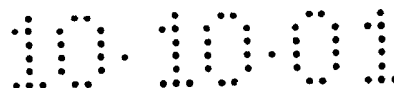
#### **Příklad 47**

*6-Acetamido-4-hydroxyl-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

2-Amino-5-nitropyridin se nechā reagovat s acetanhydridem v suchém pyridinu v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu při teplotě místnosti po dobu 24 hodin v atmosféře argonu. Rozpouštědlo se odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu, přidā se ether, vznikne pevnā látka. Bílā pevnā látka se oddělí a vysuší za získání 2-acetamido-5-nitropyridinu. Hydrogenace této látky za použití 10% Pd na uhlí v methanolu při teplotě místnosti za atmosférického tlaku poskytne 2-acetamido-5-aminopyridin.

Roztok 2-acetamido-5-aminopyridinu (1,6 g, 10,7 mmol) a ethyl-(ethoxymethylen)kyanoacetātu (3,6 g, 21,3 mmol) v toluenu (50 ml) se zahřívā 10 hodin k varu v atmosféře argonu. Po ochlazení se oddělí bílā pevnā látka a vysuší se. Roztok této látky v Dowthermu (250 ml) se zahřívā 6 hodin n ateplotu 255-260 °C v





atmosféře dusíku. Během této operace se destilací odstraní ethanol. Směs se zahřívá dalších 5 hodin na teplotu 260 °C. Po ochlazení se směs nalije do hexanu. Pevná látka se oddělí, rozpustí ve směsi 1:1 dimethylformamidu a ethylacetátu a přidá se ether za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 228,7 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2228, 1682; H-NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2,182 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7,96 (1H, s, OH), 8,09 (1H, d, C7-H), 8,49 (1H, d, C8-H), 8,71 (1H, s, C2-H), 11,20 (1H, s, NH).

#### **Příklad 48**

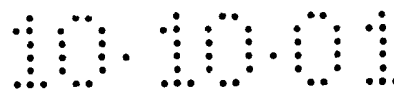
##### *6-Acetamido-4-chlor-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

Roztok 6-acetarnido-4-hydroxyl-[1,5]naftyridin-3-karbonitrilu (1,0 g, 4,386 mmol) se zahřívá 5 hodin k varu v  $\text{POCl}_3$  (20 ml) v atmosféře dusíku. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří na rotační vakuové odparce. K černému zbytku se přidá ledová voda, směs se ochladí (ledová lázeň) a míchá 1 hodinu. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá další 1 hodinu. Směs se ochladí v ledové lázni a pH se upraví na bážické pomocí  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem sodným a zahustí za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě tmavě modré pevné látky (200 mg, 19 %).

#### **Příklad 49**

##### *6-Amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,5]naftyridin-3-karbonitril*

Roztok 6-acetamido-4-chlor-[1,5]naftyridin-3-karbonitrilu (200 mg, 0,81 mmol), 3-bromanilinu (0,5 ml) a hydrochloridu pyridinu (188 mg) se v ethoxyethanolu (20 ml) zahřívá 3 hodiny k varu. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří na rotační vakuové odparce



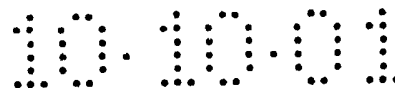
a zbytek se ochladí a pH se upraví na bážické pomocí s  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ze eluce směsí dichlormethan:ether:methanol 5:2:0,5. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě žluté pevné látky (229 mg, 56 %). Hmotostní spektrum (elektrosprej, m/e): 341,8 (M+H); IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2215, 1628; H-NM  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) : 6,816 (2H, šs,  $\text{NH}_2$ ), 7,093 (1H, d, C7-H), 7,35-7,43 (3H, m), 7,567 (1H, s), 7,931 (1H, d, C8-H), 8,333 (1H, s, C2-H), 9,236 (1H, s, NH).

#### **Příklad 50**

##### *6-Fluorpyridin-3-ylamin*

Ke 100 g 2-chlor-5-nitropyridinu (Aldrich) v 600 ml dimethylsulfoxidu se v inertní atmosféře přidá 100 g bezvodého fluoridu draselného. Reakční směs se zahřívá 18 hodin na teplotu 70 °C, pak se ochladí a zředí 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, 500 ml ethylacetátu a 500 ml hexanu. Tato směs se filtruje přes křemelinu, organická fáze se oddělí, a vodná fáze se extrahuje třikrát stejnými objemy ethylacetátu a hexanu. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zbaví rozpouštědel. Tento surový produkt se filtruje přes sloupeček silikagelu a promyje gradientem 10-30 % ethylacetátu v hexanu. Pak se směs odpaří na rotační vakuové odparce do konstantní hmotnosti za získání 76 g (84 %) 2-fluor-5-nitropyridinu ve formě oleje, který se použije v následujícím kroku.

K 76 g 2-fluor-5-nitropyridinu se v 500 ml ethylacetátu v atmosféře dusíku přidá 100 g Raneyova niklu, který se před tím promyje třikrát ethanolem a třikrát ethylacetátem. Dusík se



nahradí vodíkem a reakce se nechá probíhat 18 hodin při tlaku 207 kPa (30 psi). Pak se atmosféra vodíku nahradí dusíkem a reakční směs se filtruje přes křemelinu a zbaví se rozpouštědla. Produkt se čistí filtrací přes sloupeček silikagelu a vymy je se chloroformem a rekrystalizuje se z chloroformu za získání 42 g (70 %) 6-fluorpyridin-3-ylaminu ve dvou podílech jako bílé šupinky. Teplota tání 90-91 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 112,7.

#### **Příklad 51**

##### *t-Butylester (6-Fluorpyridin-3-yl)-karbamové kyseliny*

Ke 40 g 6-fluorpyridin-3-ylaminu a 20 ml t-butanolu se přidá 200 g teplého di-t-butyldikarbonátu. Směs se míchá 4 hodiny při teplotě 40 °C, pak se zředí hexanem a 18 hodin se chladí na teplotu -15 °C. Krystaly se filtrují, promyjí hexanem a vysuší ve vakuu za získání 72 g (96 %) t-butylesteru (6-fluorpyridin-3-yl)-karbamové kyseliny, teplota tání 112-113 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 213,1.

#### **Příklad 52**

##### *5-t-Butoxykarbonylamino-2-fluorisonikotinová kyselina*

K 30 g t-butylesteru (6-fluorpyridin-3-yl)-karbamové kyseliny v 60 ml tetramethylethylendiaminu a 750 ml etheru se při teplotě -78 °C v inertní atmosféře pomalu přidá 180 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu (3 ekv.). Po dokončení přidávání se reakční směs vytemperuje na 5 minut na -15 °C a pak se opět ochladí na -78 °C. V oddělené baňce se nechá sublimovat suchý led a páry se zavádí do rychle míchané reakční směsi, přičemž se odstraní chladicí lázeň a reakční směs se vytemperuje na 0 °C. Pak se přidá dostatek vody, aby se rozpustil vysrážený

produkt a výsledná vodná fáze se promyje dvakrát etherem a pak okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se oddělí filtrací, promyje vodou a vysuší ve vakuu za získání 21,2 g 5-t-butoxykarbonylamino-2-fluorisonikotinové kyseliny, která se použije v následujícím kroku: teplota tání 240-245 °C (rozklad); hmotostní spektrum (negativní mód m/e): M-H 255,2.

### **Příklad 53**

#### *Methylester 5-t-butoxykarbonylamino-2-fluorisonikotinové kyseliny*

Ke 44 g 5-t-butoxykarbonylamino-2-fluorisonikotinové kyseliny se ve 100 ml methanolu a 300 ml chloroformu při 0 °C přidá 200 ml 2M roztoku (trimethylsilyl)diazomethanu v hexanu. Reakční směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se 2 hodiny. Pak se odstraní rozpouštědla a surový produkt se čistí filtrací přes sloupeček silikagelu a vymyje se chloroformem. Produkt se pak rekrystalizuje z hexanu za získání 32,6 g (73 %) methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-2-fluorisonikotinové kyseliny: teplota tání 104-105 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 270,9.

### **Příklad 54**

#### *t-Butylester [6-fluor-4-(3-nitrilopropionyl)-pyridin-3-ylkarbamové kyseliny*

Ke 140 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu a 300 ml tetrahydrofuranu se při -78 °C pomalu přidá 14,4 g bezvodého acetonitrile ve 100 ml tetrahydrofuranu. Po 30 minutách se přidá 32 g methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-2-fluorisonikotinové kyseliny ve 100 ml tetrahydrofuranu. Po dalších 60 minutách se reakční směs rozloží 35 ml ledové octové kyseliny.

Reakční směs se zředí stejným objemem ethylacetátu a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná fáze se promyje dvakrát ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší a zbaví rozpouštědla. Tato látka se dále filtruje přes sloupeček silikagelu pomocí gradientu 0-5 % methanolu v chloroformu za získání a surového produktu, který se použije v následujícím kroku. Tuto látku lze dále čistit rekrystalizací ze směsi chloroform/hexan za získání bílé krystalické látky: teplota tání 106-115 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 279,9.

#### **Příklad 55**

##### *6-Fluor-4-hydroxy-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

Surový produkt z předešlého kroku se rozpustí v inertní atmosféře v 50 ml dimethylformamidu a 50 ml dimethylacetalu dimethylformamidu. Po 1 hodině se přidá 50 ml 10% směsi vody v methanolu a těkavá rozpouštědla se odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 0-30 % methanolu v chloroformu za získání 19 g (85 %, dva kroky) 6-fluor-4-hydroxy-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutavé pevné látky: teplota tání 214-215 °C; hmotostní spektrum (negativní mód m/e): M-H 188,1

#### **Příklad 56**

##### *4-Chlor-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 10 g 6-fluor-4-hydroxy-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se v inertní atmosféře ve 150 ml methylenchloridu přidá 24 ml oxalylchloridu a pak 0,4 ml N,N-dimethylformamidu. Směs se 2 hodiny zahřívá k varu a pak se přidá 5 ml oxalylchloridu a 0,3 ml N,N-dimethylformamidu. Po další hodině zahřívání k varu se

reakční směs nalije do směsi vody a ledu a opatrně se přidá pevný uhličitan draselný za dosažení  $\text{pH} = 8$ . Chloroformová vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zbaví rozpouštědla za získání surového produktu. Zbytek se chromatograficky čistí filtrací přes sloupeček silikagelu za vymytí chloroformem a rekrystalizuje se ze směsi chloroformu a hexanu za získání 10 g (92 %) 4-chlor-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutavé pevné látky: teplota tání 150-155 °C; hmotostní spektrum (m/e):  $\text{M}+\text{H}_2\text{O}-\text{Cl}$  190,0.

#### Příklad 57

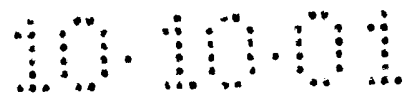
##### *4-(3-Bromfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 1,9 g 4-chlor-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 30 ml absolutního ethanolu se přidá 1,6 ml 3-bromanilinu. Směs se 8 hodin zahřívá k varu v inertní atmosféře, pak se ochladí na 0 °C a produkt se odstraní filtrací a promyje chladným ethanolem. Vysušení ve vakuu poskytne 2,7 g (87 %) 4-(3-bromfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě šedobílé pevné látky: teplota tání 185-195 °C; hmotostní spektrum (m/e):  $\text{M}+\text{H}$  343,0, 345,1.

#### Příklad 58

##### *4-(3-Bromfenylamino)-6-(4-methoxybenzylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

To 1 g 4-(3-bromfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 25 ml absolutního ethanolu se přidají 2 ml 4-methoxybenzylaminu. Reakční směs se 8 dnů zahřívá k varu, pak se zbaví rozpouštědla a ve směsi 5 % methanolu v chloroformu filtruje přes sloupeček silikagelu. Frakce obsahující produkt



se spojí a chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 1-2 % methanolu v chloroformu za získání 595 mg (45 %) 4-(3-bromfenylamino)-6-(4-methoxybenzylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu, který je dostatečně čistý pro další transformace. Produkt se rekrystalizuje rozpuštěním v minimálním množství chloroformu, zředěním etherem a pak přidáním hexanu za získání 195 mg pevné látky: teplota tání 82-86 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 460,2, 462,2.

#### **Příklad 59**

##### *6-Amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 400 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-(4-methoxybenzylamino)-[1,7]-naftyridin-3-karbonitrilu v 10 ml methylenchlorid se přidá 10 ml trifluoroctové kyseliny. Směs se míchá 20 hodin v inertní atmosféře, pak se přidá 10 ml toluenu a rozpouštědla se odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 0-5 % methanolu v chloroformu za získání 250 mg 6-amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě šedobílé pevné látky: teplota tání 185-190 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 340,0, 342,1.

#### **Příklad 60**

##### *6-Amino-4-(4-methoxybenzylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 1,3 g 4-(3-bromfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve 20 ml absolutního ethanolu se přidá 5 ml 4-methoxybenzylaminu. Reakční směs se zahřívá 6 dnů k varu, pak se zbaví rozpouštědel a filtruje přes sloupeček silikagelu ve směsi 5 % methanolu v chloroformu. Surový produkt se rozpustí v 10 ml chloroformu obsahujícího 5 % anisolu a přidá se 10 ml



fluorctové kyseliny. Směs se míchá 20 hodin v inertní atmosféře se přidá 10 ml toluenu a rozpouštědla se odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 0-10 % methanolu v chlorformu. Pevná látka se extrahuje horkou směsí 5 % methanolu v isopropyletheru a pak se ochladí, filtruje a vysuší za získání 250 mg 6-amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě šedobílé pevné látky. Hmotostní spektrum (m/e): M+H 306,2.

#### **Příklad 61**

*[4-(3-Bromfenylamino)-3-kyano-[1,7]-naftyridin-6-ylamid  
but-2-ynové kyseliny*

Ke 100 mg butynové kyseliny v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se v inertní atmosféře při 0 °C přidá 0,23 ml N-methylmorfolinu a 0,15 ml isobutylchloroformiátu. Tento roztok se pak přidá ke 150 mg 6-amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve 3 ml pyridinu při teplotě 0 °C. Směs se nechá stát 3 dny při teplotě 0 °C a pak se přidá druhý podíl butynoylchloridu. Po dalších 8 hodinách se reakční směs zbaví rozpouštědel na rotační vakuové odparce a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za použití gradientu 0-20 % methanolu v chloroformu za získání 15 mg [4-(3-bromfenylamino)-3-kyano-[1,7]-naftyridin-6-ylamidu but-2-ynové kyseliny: teplota tání 255 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 406,1, 408,2.

#### **Příklad 62**

*[4-(3-Bromfenylamino)-3-kyano-[1,7]naftyridin-6-yl-amid  
4-dimethylaminobut-2-enové kyseliny*

4-Brombut-2-enoylchlorid se připraví reakcí trimethylsilylesteru 4-brombut-2-enové kyseliny (0,63 ml) s oxalylchloridem (0,33



ml) v methylenchloridu (6 ml) s jednou kapkou dimethylformamidu po dobu jedné hodiny. Reakční směs se zbaví rozpouštědla a opět se rozpustí v 8 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Pak se 4 ml tohoto činidla přidají při 0 °C k roztoku 500 mg 6-amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 15 ml tetrahydrofuranu obsahujícího 315 µl Hunigovy báze. Po 2 hodinách se přidají další 2 ml směsi chloridu kyseliny a tetrahydrofuranu. Po další hodině se přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a chloroform a chloroformová fáze se vysuší a zbaví rozpouštědla za získání surového produktu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem ethylacetátu v chloroformu a pak methanolu v chloroformu za získání 360 mg 1:1 směsi [4-(3-bromfenylamino)-3-kyano-[1,7]naftyridin-6-yl]-amidu 4-brombut-2-enové kyseliny a [4-(3-bromfenylamino)-3-kyano-[1,7]naftyridin-6-yl]-amidu 4-chlorbut-2-enové kyseliny.

Tato směs se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu obsahujícího 1 ml N,N-dimethylformamidu a nechá se 3 dny reagovat s 200 mg NaBr. Pak se přidají 2 ml 1M roztoku dimethylaminu v tetrahydrofuranu při 0 °C. Reakční směs se zředí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, ledem a chloroformem. Organická fáze se vysuší síranem sodným, odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 5-10 % methanolu v chloroformu za získání 190 mg [4-(3-bromfenylamino)-3-kyano-[1,7]naftyridin-6-yl]-amidu 4-dimethylaminobut-2-enové kyseliny ve formě amorfní žluté pevné látky: teplota tání 180-185 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 450,9, 452,9.

### Příklad 63

*4-(3-Bromfenylamino)-6-(2-morfolino-4-ylethylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 500 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 5 ml pyridinu se přidá 0,4 ml N-aminoethylmorfolinu. Reakční směs se zahřívá 3 dny na 80 °C, pak se zbaví rozpouštědel a filtruje přes sloupeček silikagelu v 5% směsi methanolu v chloroformu. Frakce obsahující produkt se spojí a chromatograficky se čistí na silikagelu s gradientem 0-5 % methanolu v chlorofomu. Rekrystalizace ze směsi chloroformu a hexanu poskytne 200 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-(2-morfolinylethylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu: teplota tání 80-96 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 453,0, 455,0.

**Příklad 64**

*4-(3-Bromfenylamino)-6-methylamino-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 500 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 15 ml absolutního ethanolu se přidají 4 ml 40% vodného methylaminu. Reakční směs se utěsní v baňce a zahřívá se 24 hodin na 90 °C. Pak se zbaví rozpouštědel a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 0-1 % methanolu v chloroformu. Produkt se čistí preparativní tenkovrstvou chromatografií s mobilní fází 5 % methanolu v chloroformu za získání 86 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-methylamino-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě amorfní pevné látky: teplota tání 250 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 354,1, 356,1.

**Příklad 65**

*1-[4-(3-Bromfenylamino)-3-kyano-[1,7]naftyridin-6-yl]-4-di-methylaminopyridiniumfluorid*

Ke 200 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 5 ml absolutního ethanolu se přidá 200 mg 4-dimethylaminopyridinu. Reakční směs se zahřívá 3 dny k varu, pak se ochladí na teplotu místnosti a produkt se oddělí filtrací, promyje chladným ethanollem a pak etherem a vysuší za získání 290 mg (100 %) 1-[4-(3-bromfenylamino)-3-kyano-[1,7]naftyridin-6-yl]-4-dimethylaminopyridiniumfluoridu ve formě bílé krystalické látky; hmotostní spektrum (m/e): M 445,0, 447,1.

**Příklad 66**

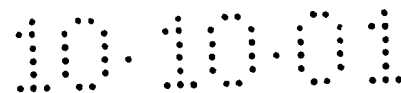
*6-Fluor-4-(3-hydroxy-4-methylfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 1,5 g 4-chlor-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve 40 ml absolutního ethanolu se přidá 1,1 g 3-hydroxy-4-methylanilinu. Směs se míchá 16 hodin v inertní atmosféře, pak se nalije do směsi nasyceného roztoku chloridu sodného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vzniklé krystaly se oddělí filtrací a promyjí vodou. Produkt se pak rekrystalizuje ze směsi chloroform/ether/hexan. Vysušení ve vakuu poskytne 1,9 g (90 %) 6-fluor-4-(3-hydroxy-4-methylfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutého prášku: teplota tání 236-239 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 294,9.

**Příklad 67**

*6-Fluor-4-(4-fenoxyfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

Ke 2,0 g 4-chlor-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 50 ml methanolu se přidá 2,2 g 4-fenoxyanilinu. Směs se míchá 18



hodin v inertní atmosféře, pak se nalije do směsi nasyceného roztoku chloridu sodného a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vzniklé krystaly se filtrují a promyjí vodou. Produkt se pak rekrystalizuje ze směsi chloroformu a hexanu. Vysušení ve vakuu poskytne 2,35 g (69 %) 6-fluor-4-(4-fenoxyfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutých jehel: teplota tání 211-213 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 356,9.

#### **Příklad 68**

*4-(2,4-Dichlorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

Ke 2,0 g 4-chlor-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 50 ml methanolu se přidá 1,9 g 2,4-dichloranilinu. Směs se 2 hodiny zahřívá k varu v inertní atmosféře, pak se nalije do směsi nasyceného roztoku chloridu sodného a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a výsledné krystaly se oddělí filtrací a promyjí vodou. Produkt se pak rekrystalizuje ze směsí chlorform/hexan. Vysušení ve vakuu poskytne 2,6 g (80 %) 4-(2,4-dichlorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutých jehel: teplota tání 206-208 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 332,8.

#### **Příklad 69**

*4-(3-Chlor-4-fluorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 600 mg 4-chlor-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 15 ml absolutního ethanolu se přidá 500 mg 3-chlor-4-fluoranilinu. Směs se 2 hodin yzahřívá k varu v inertní atmosféře, pak se nalije do a směsi nasyceného roztoku chloridu sodného a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a výsledné

krystaly se oddělí filtrací a promyjí vodou. Produkt se pak rekrystalizuje ze směsi chloroform/hexan. Vysušení ve vakuu poskytne 765 mg (83 %) 4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutých jehel. Teplota tání 108-111 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 316,8.

#### **Příklad 70**

*4-(4-Chlor-2-fluorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 3,5 g 4-chlor-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitilu ve 100 ml absolutního ethanolu se přidá 2,3 ml 4-chlor-2-fluoranilinu. Směs se 24 hodin míchá v inertní atmosféře, pak se nalije do směsi nasyceného roztoku chloridu sodného a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a výsledné krystaly se oddělí filtrací a promyjí vodou. Produkt se pak rekrystalizuje ze směsi chloroform/ethylacetát/hexan. Vysušení ve vakuu poskytne 1,9 (40 %) 4-(4-chlor-2-fluorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutých jehel: teplota tání 249-252 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 316,9.

#### **Příklad 71**

*4-(4-Chlor-2-fluorfenoxy)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

4-Chlor-2-fluorfenol (2,8 ml) a 400 mg práškového KOH se taví v inertní atmosféře při 100 °C, dokud směs není čirá. Po ochlazení na 60 °C se přidá 850 mg 4-chlor-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu a stěny baňky se opláchnou absolutním ethanol. Ethanol se vyfouká proudem dusíku během 30 minut, v průběhu kterých proběhne i vlastní reakce. Reakční směs se zředí 0,1M roztokem NaOH a chloroformem a organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří. Produkt se pak rekrystalizuje

ze směsi chloroform/ether. Vysušení ve vakuu poskytne 0,9 g (69 %) 4-(4-chlor-2-fluorfenoxy)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě bílé pevné látky: teplota tání 186-188 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 317,8.

#### **Příklad 72**

*1M Roztok 2-dimethylaminoethoxidu sodného v tetrahydrofuranu*

Ke 2,0 g NaH v 50 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C v inertní atmosféře pomalu přidá 5,0 ml 2-dimethylaminoethanolu. Roztok se před použitím vytemperuje na teplotu místnosti.

#### **Příklad 73**

*6-(2-Dimethylaminoethoxy)4-(4-fenoxifenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 250 mg 6-fluor-4-(4-fenoxifenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se v inertní atmosféře přidá 8 ml 1M roztoku (2-dimethylaminoethoxidu) sodného v tetrahydrofuranu. Směs se 2 hodiny zahřívá k varu, pak se zbaví tetrahydrofuranu a přidá se voda. Produkt se oddělí filtrací, promyje vodou, vysuší a rekrystalizuje ze směsi chloroform/ether/hexan za získání 266 mg (85 %) 6-(2-dimethylaminoethoxy)-4-(4-fenoxifenylamino)-[1,7]-naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žluté pevné látky: teplota tání 159-161 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 426,0.

#### **Příklad 74**

*4-(3-Chlor-4-fluorfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]-naftyridin-3-karbonitril*

K 250 mg 4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se v inertní atmosféře přidá 8 ml 1M roztoku (2-dimethylaminoethoxidu) sodného v tetrahydrofuranu. Směs se 2

hodiny zahřívá k varu, pak se zbaví tetrahydrofuranu a přidá se voda. Produkt se oddělí filtrací, promyje vodou, vysuší a rekrystalizuje ze směsi chloroform/ether/hexan za získání 210 mg (66 %) 4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žluté pevné látky: teplota tání 131-132 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 386,0.

#### **Příklad 75**

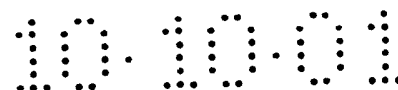
*4-(2,4-Dichlorfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 250 mg 4-(2,4-dichlorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se v inertní atmosféře přidá 8 ml 1M roztoku (2-dimethylaminoethoxidu) sodného v tetrahydrofuranu. Směs se 2 hodiny zahřívá k varu, pak se zbaví tetrahydrofuranu a přidá se voda. Produkt se oddělí filtrací, promyje vodou, vysuší a rekrystalizuje ze směsi chloroform/ether/hexan za získání 186 mg (59 %) 4-(2,4-dichlorfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žluté pevné látky: teplota tání 75-79 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 401,9.

#### **Příklad 76**

*4-(4-Chlor-2-fluorfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]-naftyridin-3-karbonitril*

K 250 mg 4-(4-chlor-2-fluorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se v inertní atmosféře přidá 8 ml 1M roztoku (2-dimethylaminoethoxidu) sodného v tetrahydrofuranu. Směs se 2 hodiny zahřívá k varu, pak se zbaví tetrahydrofuranu a přidá se voda. Produkt se oddělí filtrací, promyje vodou, vysuší a rekrystalizuje ze směsi chloroform/ether/hexan za získání 204



mg (64 %) 4-(4-chlor-2-fluorfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žluté pevné látky: teplota tání 150-152 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 385,9.

#### **Příklad 77**

4-(3-Bromfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril

Ke 100 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se v inertní atmosféře přidají 3 ml 1M roztoku (2-dimethylaminoethoxidu) sodného v tetrahydrofuranu. Směs se 3 hodiny zahřívá k varu, pak se zředí vodou a produkt se extrahuje pětkrát chloroformem. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1 % triethylaminu a 10 % methanolu v chloroformu. Produkt se rekrystalizuje ze směsi chloroformu a etheru za získání 100 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žluté pevné látky: teplota tání 138-139 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 411,9, 413,9.

#### **Příklad 78**

6-(2-Dimethylaminoethoxy)-4-(3-hydroxy-4-methylfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril

Ke 160 mg 6-fluor-4-(3-hydroxy-4-methylfenylaraino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se v inertní atmosféře přidají 3 ml 1M roztoku (2-dimethylaminoethoxidu) sodného v tetrahydrofuranu. Směs se 3 hodiny zahřívá k varu, pak se zředí vodou a produkt se extrahuje pětkrát chloroformem. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1 % triethylaminu a 10 % methanolu v chloroformu. Produkt se rekrystalizuje ze směsi chloroformu a etheru za získání 106 mg 6-(2-dimethylamino-



ethoxy)-4-(3-hydroxy-4-methylfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutavé pevné látky: teplota tání 100-180 °C (rozklad, uvolnění plynu); hmotostní spektrum (m/e): M+H 419,9.

#### **Příklad 79**

##### *t-Butylester (6-chlorpyridin-3-yl)-karbamové kyseliny*

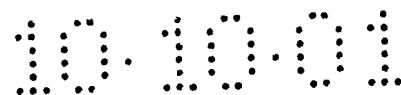
K 50 g 2-chlor-5-nitropyridinu v 250 ml ethylacetátu se v atmosféře dusíku přidá 30 g Raneyova niklu, který se před tím třikrát promyje ethanolem a třikrát ethylacetátem. Dusík se nahradí vodíkem a reakce se nechá probíhat 6 hodin za tlaku 207 kPa (30 psi). Pak se vodík nahradí dusíkem a reakční směs se filtruje přes křemelinu a odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem ethylacetát/chloroform a pak methanol/chloroform za získání 16 g 6-chlorpyridin-3-yl-aminu ve formě bílých šupinek (teplota tání 81-2 °C). Tato látka pak reaguje následujícím způsobem.

K 15 g 6-chlorpyridin-3-ylaminu se ve 200 ml methylenchloridu přidá 28 g teplého di-t-butyldikarbonátu a 15 ml triethylaminu. Směs se zahřívá k varu 18 hodin, pak se zředí hexanem a 18 hodin se chladí na -15 °C. Reakční směs se filtruje a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí. Produkt se pak rekrystalizuje ze směsi chloroform/hexan a vysuší ve vakuu za získání 14 g t-butylesteru (6-chlorpyridin-3-yl)-karbamové kyseliny: teplota tání = 126-127 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 229,0.

#### **Příklad 80**

##### *5-t-Butoxykarbonylamino-2-chlorisonikotinová kyselina*

Ke 13 g t-butylesteru (6-chlorpyridin-3-yl)-karbamové kyseliny ve 24 ml tetramethylethylendiaminu a 300 ml etheru se při



-78 °C v inertní atmosféře pomalu přidá 68 ml 2,5M n-butyllithia v hexanu (3 ekv.). Po přidání se reakční směs vytemperuje na -15 °C na 2 hodiny a pak se opět ochladí na -78 °C. V oddělené baňce se nechá sublimovat suchý led a výpary se zavádí do rychle míchané reakční směsi - při tom se odstraní chladicí lázeň a reakční směs se vytemperuje na 0 °C. Pak se přidá dostatek vody, aby se rozpustil pevný produkt a výsledná vodná fáze se dvakrát promyje etherem a pak okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se oddělí filtrací, promyje vodou a vysuší ve vakuu za získání 10,9 g 5-t-butoxykarbonylamino-2-chlorisonikotinové kyseliny, která se použije v následujícím kroku: teplota tání >250 °C (pomalý rozklad); hmotostní spektrum (negativní mód, m/e): M-H 271,1.

#### **Příklad 81**

*Methylester 5-t-butoxykarbonylamino-2-chlorisonikotinové kyseliny*

K 5,4 g 5-t-butoxykarbonylamino-2-chlorisonikotinové kyseliny v 50 ml methanolu a 100 ml chloroformu se při 0 °C přidá 15 ml 2M roztoku (trimethylsilyl)diazomethanu v hexanu. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se 2 hodiny, rozpouštědla se odstraní a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce chloroformem. Produkt se pak rekrystalizuje hexanu za získání 5,8 g (100 %) methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-2-chlorisonikotinové kyseliny: teplota tání = 90-96 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 287,1.

#### **Příklad 82**

*6-Chlor-4-hydroxy-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 21 ml 1,5M roztoku lithiumdiisopropylamidu v cyklohexanu v 70 ml tetrahydrofuranu se při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pomalu přidá 1,64 ml bezvodého acetonitrilu ve 3,4 ml tetrahydrofuranu. Po 15 minutách se přidají 3 g methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-2-chlorisonikotinové kyseliny v 7 ml tetrahydrofuranu. Po dalších 30 minutách se reakční směs rozloží 2 ml ledové octové kyseliny. Reakční směs se zředí stejnými objemy ethylacetátu a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná fáze se promyje dvakrát ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší a zbaví rozpouštědla. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem 0-5 % methanolu v chloroformu za získání surového produktu, který se použije v následujícím kroku.

Surový produkt z předchozího kroku se rozpustí v inertní atmosféře v 10 ml dimethylformamidu a 10 ml dimethylacetalu dimethylformamidu. Po 18 hodinách se odstraní těkavé podíly na rotační vakuové odparce a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce 5 % methanolu v chloroformu, dokud se nazačne vymývat produkt a pak 30 % methanolu v chloroformu. Rekrystalizace z hexanu obsahujícího stopu chloroformu poskytne 1,5 g (69 %, dva kroky) 6-chlor-4-hydroxy-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutavé pevné látky: teplota tání  $280\text{ }^{\circ}\text{C}$  (rozklad); hmotostní spektrum (negativní mód, m/e): M-H 203,9.

### **Příklad 83**

#### *4-(3-Bromfenylamino)-6-chlor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 650 mg 6-chlor-4-hydroxy-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se v inertní atmosféře přidá 20 ml oxychloridu fosforečného. Po dvou

hodinách zahřívání k varu se přebytek oxychloridu fosforečného odstraní ve vakuu a přidá se ledová voda a chloroform. Pak se opatrně přidává pevný uhličitan draselný do pH = 8. Chloroformová vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za získání surového produktu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ze eluce směsí 5 % ethylacetátu v chloroformu za získání 600 mg 4,6-dichlor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutavé pevné látky, která se použije v následujícím kroku.

K výše uvedeným 600 mg 4,6-dichlor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se ve 20 ml absolutního ethanolu přidá 1 ml 3-bromanilinu. Směs se 4 hodiny zahřívá k varu v inertní atmosféře, pak se ochladí na teplotu místnosti, zředí etherem a produkt se oddělí filtrací a promyje etherem. Vysušení ve vakuu poskytne 790 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-chlor-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě šedobílé pevné látky: teplota tání = 220-223 °C; hmotostní spektrum (m/e): M+H 359,0, 361,1.

#### **Příklad 84**

##### *4-Hydroxy-6-trimethylsilanylethynyl-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 1 g 6-chlor-4-hydroxy-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu v 5 ml dimethylformamidu a 5 ml triethylaminu se přidá 1 g trifenylfosfinu, 7 ml trimethylsilanylethynu a 225 mg octanu palladnatého. Reakční směs se zahřívá 18 hodiny na teplotu 120 °C, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem methanol/chloroform. Rekrystalizace z ethanolu obsahujícího malé množství vody poskytne 690 mg 4-hydroxy-6-trimethylsilanylethynyl-[1,7]nafty-

ridin-3-karbonitrilu: teplota tání 307 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 268,0.

#### Příklad 85

*4-(3-Bromfenylamino)-6-trimethylsilanylethynyl-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 500 mg 4-hydroxy-6-trimethylsilanylethynyl-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu se v inertní atmosféře přidá 10 ml oxychloridu fosforečného. Po 2 hodinách zahřívání k vyru se přebytek oxychloridu fosforečného odstraní ve vakuu a přidá se ledová voda, chloroform, stopa methanolu a nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Chloroformová vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za získání 626 mg surového 4-chlor-6-trimethylsilanylethynyl-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě žlutavé pevné látky, která se použije v následujícím kroku.

K 626 mg 4-chlor-6-trimethylsilanylethynyl-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve 20 ml absolutního ethanolu se přidá 1 ml 3-bromanilinu. Směs se 18 hodin zahřívá k varu v inertní atmosféře, pak se ochladí na teplotu místnosti a zahustí na 5 ml. Pak se zředí etherem, produkt se oddělí filtrací a promyje se etherem. Vysušení ve vakuu poskytne 500 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-trimethylsilanylethynyl-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve formě šedobílé pevné látky: teplota tání 125 °C (sublimuje); hmotostní spektrum (m/e): M+H 421,1, 423,2.

#### Příklad 86

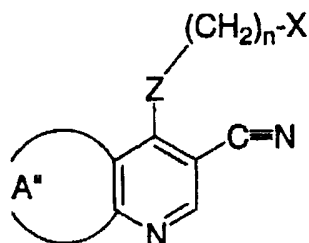
*4-(3-Bromfenylamino)-6-ethynyl-[1,7]naftyridin-3-karbonitril*

K 800 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-trimethylsilanylethynyl-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu ve 20 ml tetrahydrofuranu se při

0 °C v inertní atmosféře přidá 2,5 ml 1M roztoku tetrabutylammoniumfluoridu v tetrahydrofuranu. Po 1 hodině při teplotě místnosti se reakční směs zředí ethylacetátem a promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za získání 300 mg 4-(3-bromfenylamino)-6-ethynyl-[1,7]naftyridin-3-karbonitrilu: teplota tání 224 °C (rozklad); hmotostní spektrum (m/e): M+H 349,1, 351,1.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

## 1. Sloučeniny vzorce I



(I)

kde:

X cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, která může být popřípadě popřípadě substituovaná jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

X je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina; nebo

X je bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina obsahující 8 až 12 atomů, kde bicykloheteroarylová skupina obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde může být bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina popřípadě mono-, di-, tri- nebo tetra-substituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atkythioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy-

skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina; nebo

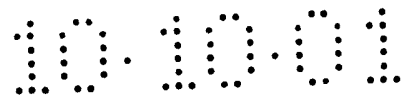
X je zbytek  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{E} \\ \diagdown \\ \text{T} \\ \diagup \\ \text{L} \end{array}$  ;

E je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina;

T substituovaný na E atomu uhlíku a je to skupina  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$  nebo skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}$ ;

L je fenylová skupina; nebo





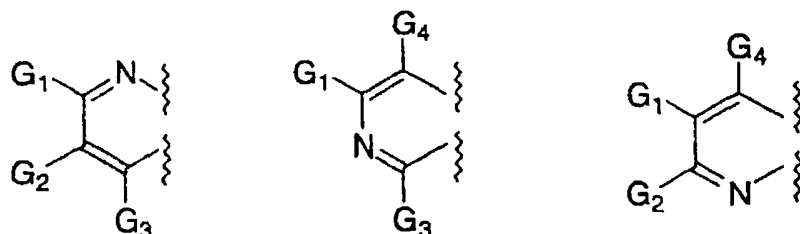
L je 5- nebo 6-členná heteroarylová skupina, kde heteroarylový kruh obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde heteroarylový kruh může být popřípadě mono- nebo di-substituovaný substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina jsou zbytky pyridinu, pyrimidinu nebo benzenu, které mohou být popřípadě mono-, di- nebo tri-substituované substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxy-skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyl-thioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy-skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxy-skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, benzoylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxy-alkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxy-alkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylamino-alkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylamino-alkoxy-skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylamino-alkoxy-skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

Z je skupina -NH-, skupina -O-, skupina -S- nebo skupina -NR-;

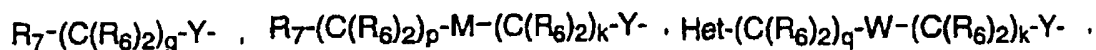
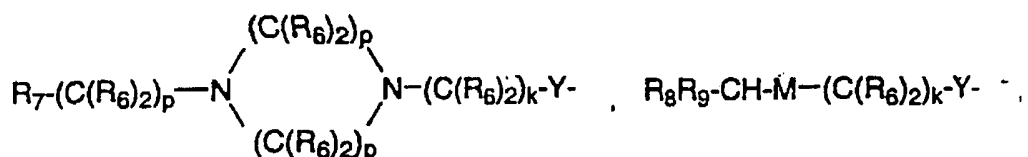
R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku;

A'' dvojitý zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří



skupina  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  a  $G_4$  jsou každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxymethylová skupina, halogenmethylová skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkenoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkynoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkoxymethylová skupina obsahující 2 až 7 karbon atom, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonamid skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až

7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzylová skupina, aminoskupina, hydroxyaminoskupina, alkoxyaminoskupina obsahující 1 až 4 atomů uhlíku, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, N-alkylkarbamoylová skupina, N,N-dialkylkarbamoylová skupina, N-alkyl-N-alkenylaminoskupina obsahující 4 až 12 atomů uhlíku, N,N-dialkenylaminoskupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, skupina  $R_2NH$ , skupiny



s výhradou, že skupiny  $G_3$  a  $G_4$  nejsou skupina  $R_2N-H$ ;

Y dvojbazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-S-$ , skupina  $-O-$ , skupina  $-(CH_2)_a-$  a skupina  $-NR_6-$ ;

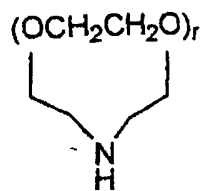
$R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-OR_6$ , skupina  $-J$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ ;

M je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$ , skupina  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  nebo skupina  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$  nebo chemická vazba;

Het je heterocyklický zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří morfolin, thiomorfolin, thiomorfolin-S-oxid, thiomorfolin S,S-dioxid, piperidin, pyrrolidin, aziridin, pyridin, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, thiazol, thiazolidin, tetrazol,

piperazin, furan, thiofen, tetrahydrothiofen, tetrahydrofuran,

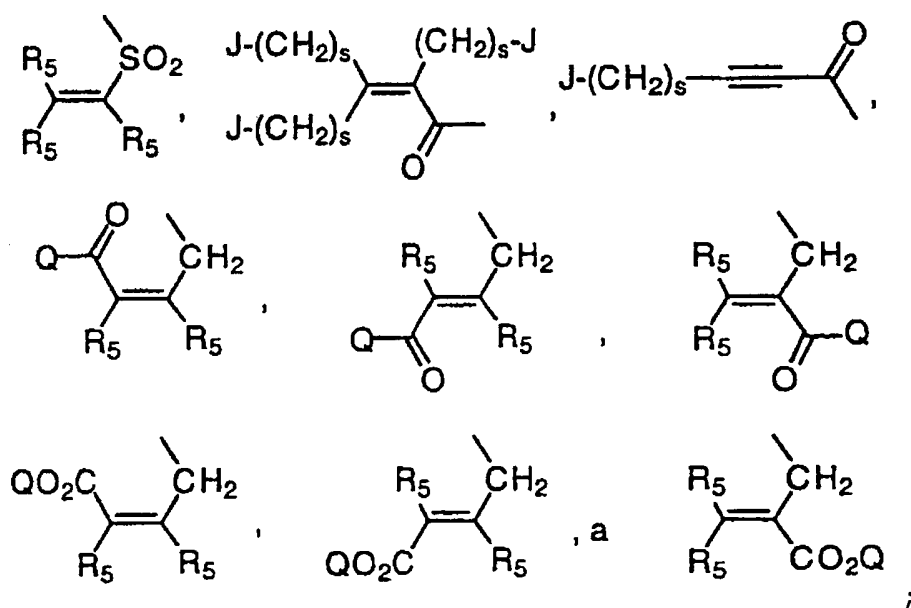


dioxan, 1,3-dioxolan, tetrahydropyran a

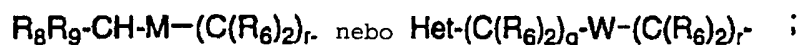
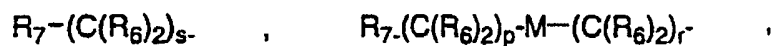
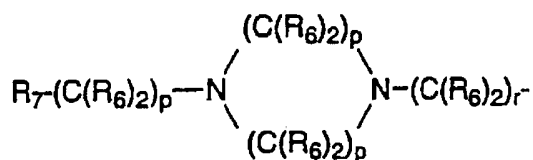
které mohou být popřípadě mono- nebo di-substituované na atomu uhlíku skupinou  $R_6$ , hydroxyskupinou, skupinou  $-N(R_6)_2$ , skupinou  $-OR_6$ , skupinou  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  nebo skupinou  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ ; popřípadě mono-substituované na atomu dusíku skupinou  $R_6$ ; a popřípadě mono- nebo di-substituované na nasyceném atomu uhlíku dvajvaznými zbytky  $-O-$  nebo  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

$R_6$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, azidoskupina, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, karboxylová skupina, karboalkoxykupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylamino skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkylová skupina

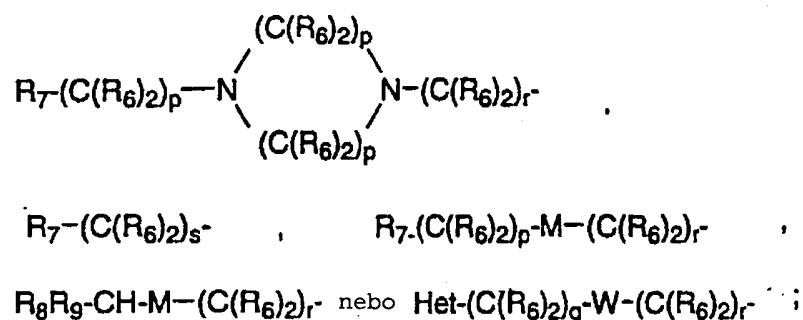




$R_3$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku a skupiny



$R_5$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, skupiny



$R_8$  a  $R_9$  jsou každý nezávisle skupina  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  nebo skupina  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J je nezávisle atom vodíku, chloru, fluoru nebo bromu;

Q je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo atom vodíku;

$a = 0$  až 1;  $g = 1$  až 6;  $k = 0$  až 4;  $n = 0$  až 1;  $m = 0$  až 3;  $p = 2$  až 4;  $q = 0$  až 4;  $r = 1$  až 4;  $s = 1$  až 6;  $u = 0$  až 4 a  $v = 0$  až 4, kde součet  $u+v = 2$  až 4;

nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli,

za předpokladu, že

pokud  $R_6$  je alkenylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, je tato alkenylová skupina nebo alkynylová skupina navázána na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

a za předpokladu, že

pokud je zbytek  $R_3$  navázán na atom síry, nemůže to být atom vodíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina nebo karboalkylová skupina;

a za předpokladu, že



pokud Y je skupina  $-NR_6-$  a  $R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ , pak  $g = 2$  až  $6$ ;

pokud M je skupina  $-O-$  a  $R_7$  je skupina  $-OR_6$ , pak  $p = 1$  až  $4$ ;

pokud Y je skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

pokud Y je skupina  $-O-$  a M nebo W je skupina  $-O-$ , pak  $k = 1$  až  $4$ ;

pokud není vazba s Het navázaným přes atom dusíku, pak  $q = 2$  až  $4$  a

pokud W je vazba s Het navázaným přes atom dusíku a Y je skupina  $-O-$  nebo skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

a nakonec za předpokladu, že

pokud  $A''$  je skupina



$n = 0$ ,

Z je skupina NH,

$G_1$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, alkoxy skupina, hydroxy skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo fenoxyskupina, a

$G_2$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, hydroxy skupina, karboxyalkylová skupina, karboalkoxyalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, halogen-

methylová skupina, karboxylová skupina, karboalkoxyskupina, alkanoylaminoskupina nebo alkenoylaminoskupina,

pak X nemůže být pyridinylový, pyrimidinylový nebo fenylový kruh, který je substituovaný hydroxyskupinou nebo alkoxy-skupinou.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina -NH- a  $n = 0$  nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl.
3. Sloučenina podle nároku 2, kde G3 a G4 jsou atomy vodíku nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl.
4. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny, kterou tvoří
  - a. (3-bromfenylamino)-6-nitro-[1,8]naftyridin-3-karbonitril
  - b. 6-amino-4-(3-bromfenylamino)-[1,8]naftyridin-3-karbonitril
  - c. (3-bromfenylamino)-6-kyano-[1,8]naftyridin-3-yl-akrylamid
  - d. [5-(3-bromfenylamino)-6-kyano-[1,8]naftyridin-3-yl]-amid but-2-ynové kyseliny
  - e. (3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-nitro-[1,8]naftyridin-3-karbonitril
  - f. 6-amino-4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-[1,8]naftyridin-3-karbonitril
  - g. [5-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-kyano-[1,8]naftyridin-3-yl]-amid but-2-ynové kyseliny
  - h. (3-bromfenylamino)-6-kyano-[1,8]naftyridin-3-yl]-2-chlor-acetamid a
  - i. 4-dimethylamino-but-2-enové kyseliny (5-(3-brom-fenyl-amino)-6-kyano-[1,8]naftyridin-3-yl)-amid,

nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

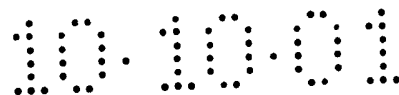
5. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny, kterou tvoří

- a. (3-bromfenylamino) -6-ethoxy- [1,5]naftyridin-3-karbonitril
- b. (3-bromfenylamino) - [1,5]naftyridin-3-karbonitril
- c. 6-amino-4- (3-bromfenylamino) - [1,5]naftyridin-3-karbonitril
- d. (3-hydroxy-4-methyl-fenylamino) -6- (3-morfolin-4-yl-propoxy) - [1,5]naftyridin-3-karbonitril
- e. (3-bromfenylamino) -6- (3-morfolin-4-ylpropoxy) - [1,5]naftyridin-3-karbonitril
- f. (3-hydroxy-4-methyl-fenylamino) -6- (2-morfolin-4-yl-ethoxy) - [1,5]-naftyridin-3-karbonitril a
- g. (3-bromfenylamino) -6- (2-morfolin-4-yl-ethoxy) - [1,5]naftyridin-3-karbonitril,

nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

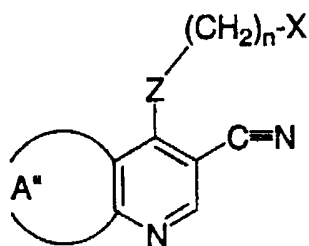
6. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny, kterou tvoří

- a. (3-bromfenylamino) -6-fluor- [1,7]naftyridin-3-karbonitril
- b. (3-bromfenylamino) -6- (4-methoxybenzylamino) - [1,7]naftyridin-3-karbonitril
- c. 6-amino-4- (3-bromfenylamino) - [1,7]naftyridin-3-karbonitril
- d. (3-bromfenylamino) -6-methylamino- [1,7]naftyridin-3-karbonitril
- e. (3-bromfenylamino) -6-chlor- [1,7]naftyridin-3-karbonitril
- f. (3-bromfenylamino) -6-trimethylsilanylethynyl- [1,7]naftyridin-3-karbonitril
- g. (3-bromfenylamino) -6-ethynyl- [1,7]naftyridin-3-karbonitril
- h. [4- (3-bromfenylamino) -3-kyano- [1,7]naftyridin-6-yl] -amid but-2-ynové kyseliny
- i. [4- (3-bromfenylamino) -3-kyano- [1,7]naftyridin-6-yl] -4-dimethylaminopyridinium
- j. (3-bromfenylamino) -6- (2-morfolin-4-ylethylamino) - [1,7]naftyridin-3-karbonitril



- k. (3-bromfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril
- l. 6-fluor-4-(3-hydroxy-4-methylfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril
- m. (3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril
- n. (2-dimethylaminoethoxy)-4-(3-hydroxy-4-methylfenylamino)-[1,7]-naftyridin-3-karbonitril
- o. [4-(3-bromfenylamino)-3-kyano-6-fluor-4-(4-fenoxyfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril 4-dimethylamino-but-2-enové kyseliny
- p. (2,4-dichlorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril
- q. (4-chlor-2-fluorfenylamino)-6-fluor-[1,7]naftyridin-3-karbonitril
- r. (3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril
- s. (2-dimethylaminoethoxy)-4-(4-fenoxyfenylamino)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril
- t. (2,4-dichlorfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril a
- u. (4-chlor-2-fluorfenylamino)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-[1,7]naftyridin-3-karbonitril,
- nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

7. Způsob inhibice biologických účinků deregulované proteínové tyrosinové kinázy u savců, kteří takovou inhibicí potřebují, vyznačují cí s e t í m , že zahrnuje podávání uvedeným savcům sloučeniny vzorce I



(I)

kde:

X cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, která může být popřípadě popřípadě substituovaná jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

X je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina; nebo

X je bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina obsahující 8 až 12 atomů, kde bicykloheteroarylová skupina obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde může být bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina popřípadě mono-, di-, tri- nebo tetra-substituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxykupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxykupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová

skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina; nebo

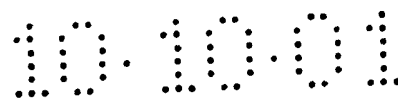


E je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina;

T substituovaný na E atomu uhlíku a je to skupina  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$  nebo skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}$ ;

L je fenylová skupina; nebo

L je 5- nebo 6-členná heteroarylová skupina, kde heteroarylový kruh obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde heteroarylový kruh může být popřípadě mono- nebo di-substituovaný substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina,



thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxykupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxykupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxykupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxykupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina jsou zbytky pyridinu, pyrimidinu nebo benzenu, které mohou být popřípadě mono-, di- nebo tri-substituované substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová

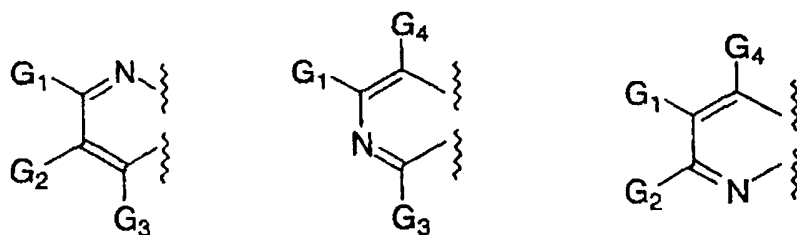
skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxy-skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyl-thioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy-skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxy-skupina, karboalkoxy-skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, benzoylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxy-alkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxy-alkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylamino-alkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylamino-alkoxy-skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylamino-alkoxy-skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

Z je skupina -NH-, skupina -O-, skupina -S- nebo skupina -NR-;

R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku;

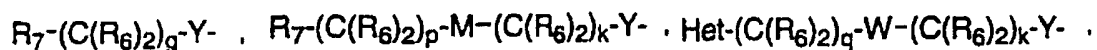
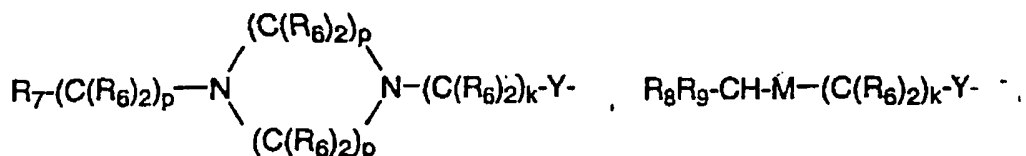
A'' dvojbazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří





skupina  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  a  $G_4$  jsou každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxymethylová skupina, halogenmethylová skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkenoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkynoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 karbon atomů, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonamid skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxy skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzylová skupina, aminoskupina, hydroxyaminoskupina, alkoxyaminoskupina obsahující 1 až 4 atomů uhlíku, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylamino-

skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, N-alkylkarbamoylová skupina, N,N-dialkylkarbamoylová skupina, N-alkyl-N-alkenylaminoskupina obsahující 4 až 12 atomů uhlíku, N,N-dialkenylaminoskupin obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, skupina  $R_2NH$ , skupiny



s výhradou, že skupiny  $G_3$  a  $G_4$  nejsou skupina  $R_2N-H$ ;

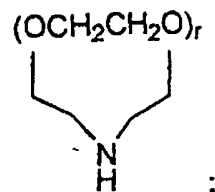
Y dvojevazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina -S-, skupina -O-, skupina  $-(CH_2)_a-$  a skupina  $-NR_6-$ ;

$R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-OR_6$ , skupina -J, skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ ;

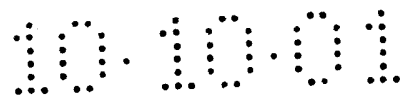
M je skupina  $>NR_6$ , skupina -O-, skupina  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  nebo skupina  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W je skupina  $>NR_6$ , skupina -O- nebo chemická vazba;

Het je heterocyklický zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří morfolin, thiomorfolin, thiomorfolin-S-oxid, thiomorfolin S,S-dioxid, piperidin, pyrrolidin, aziridin, pyridin, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, thiazol, thiazolidin, tetrazol, piperazin, furan, thiofen, tetrahydrothiofen, tetrahydrofuran,



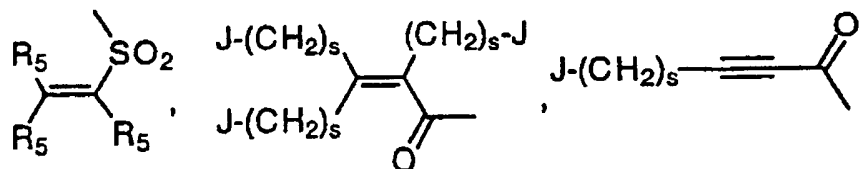
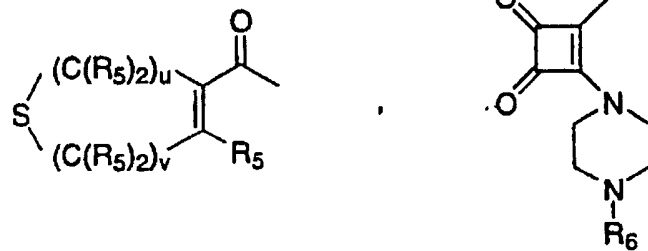
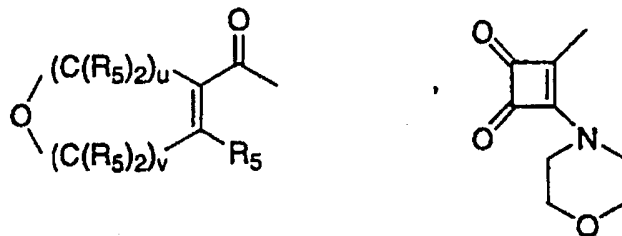
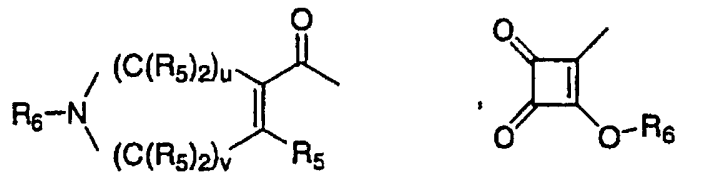
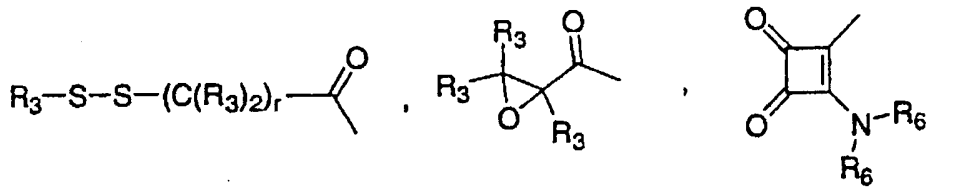
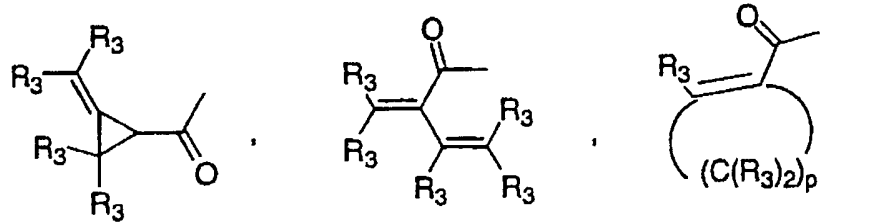
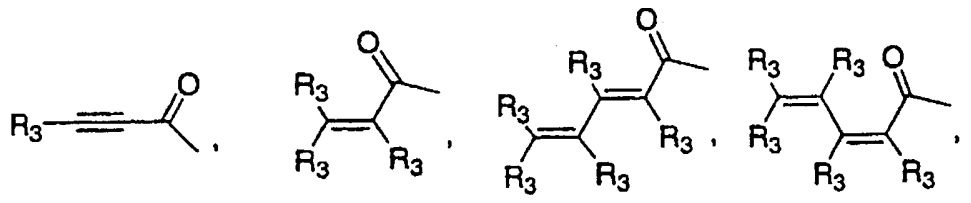
dioxan, 1,3-dioxolan, tetrahydropyran a

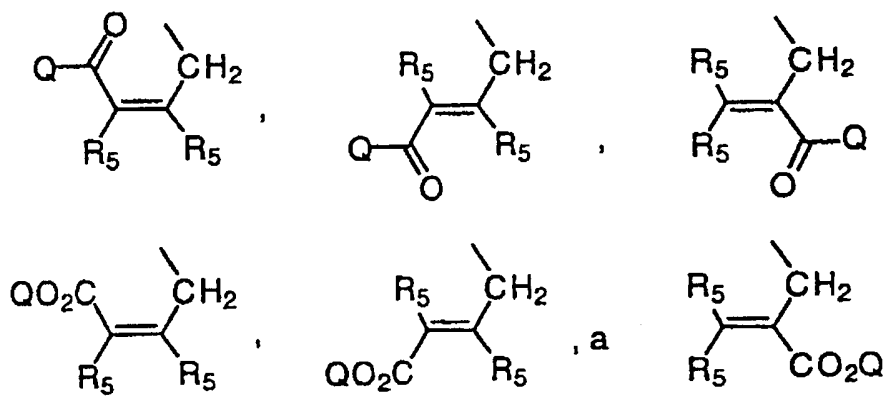


které mohou být popřípadě mono- nebo di-substituované na atomu uhlíku skupinou  $R_6$ , hydroxyskupinou, skupinou  $-N(R_6)_2$ , skupinou  $-OR_6$ , skupinou  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  nebo skupinou  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ ; popřípadě mono-substituované na atomu dusíku skupinou  $R_6$ ; a popřípadě mono- nebo di-substituované na nasyceném atomu uhlíku dvajvaznými zbytky  $-O-$  nebo  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

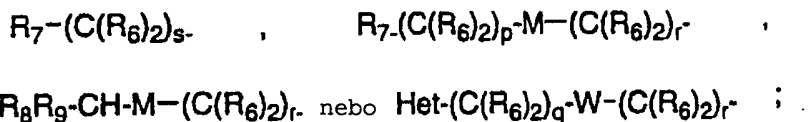
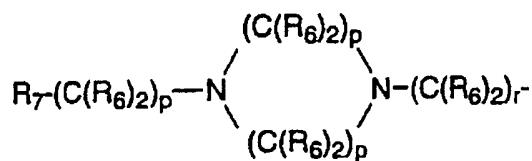
$R_6$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, azidoskupina, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, karboxylová skupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylamino skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; s výhradou, že alkenylová skupina nebo alkynylová skupina jsou navázány na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

$R_2$  je zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupiny

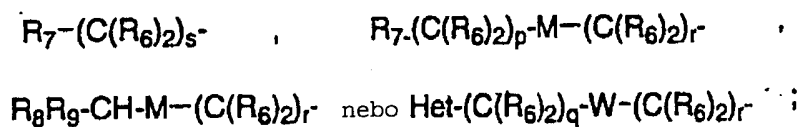
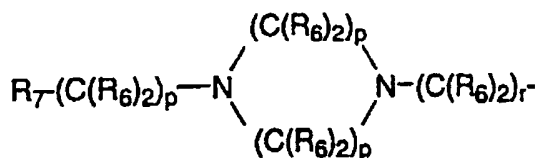




$R_3$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku a skupiny



$R_5$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, skupiny



$R_8$  a  $R_9$  jsou každý nezávisle skupina  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  nebo skupina  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

$J$  je nezávisle atom vodíku, chloru, fluoru nebo bromu;

$Q$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo atom vodíku;

$a = 0$  až  $1$ ;  $g = 1$  až  $6$ ;  $k = 0$  až  $4$ ;  $n = 0$  až  $1$ ;  $m = 0$  až  $3$ ;  $p = 2$  až  $4$ ;  $q = 0$  až  $4$ ;  $r = 1$  až  $4$ ;  $s = 1$  až  $6$ ;  $u = 0$  až  $4$  a  $v = 0$  až  $4$ , kde součet  $u+v = 2$  až  $4$ ;

nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli,

za předpokladu, že

pokud  $R_6$  je alkenylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, je tato alkenylová skupina nebo alkynylová skupina navázána na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

a za předpokladu, že

pokud je zbytek  $R_3$  navázán na atom síry, nemůže to být atom vodíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina nebo karboalkylová skupina;

a za předpokladu, že

pokud  $Y$  je skupina  $-NR_6-$  a  $R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ , pak  $g = 2$  až  $6$ ;

pokud  $M$  je skupina  $-O-$  a  $R_7$  je skupina  $-OR_6$ , pak  $p = 1$  až  $4$ ;

pokud  $Y$  je skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

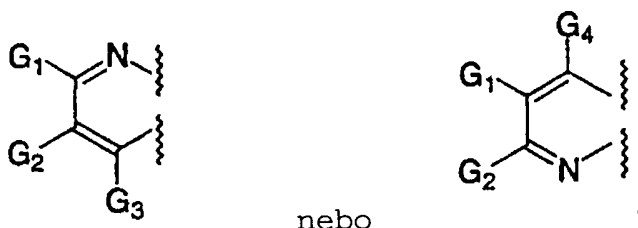
pokud Y je skupina -O- a M nebo W je skupina -O-, pak k = 1 až 4;

pokud není vazba s Het navázaným přes atom dusíku, pak q = 2 až 4 a

pokud W je vazba s Het navázaným přes atom dusíku a Y je skupina -O- nebo skupina -NR<sub>6</sub>-, pak k = 2 až 4;

a nakonec za předpokladu, že

pokud A'' je skupina



n = 0,

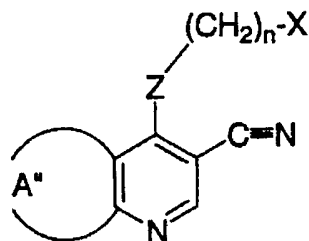
Z je skupina NH,

G<sub>1</sub> je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, alkoxykupina, hydroxyskupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo fenoxyskupina, a

G<sub>2</sub> je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, hydroxyskupina, karboxyalkylová skupina, karboalkoxyalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxykupina, halogenmethylová skupina, karboxylová skupina, karboalkoxykupina, alkanoylaminoskupina nebo alkenoylaminoskupina,

pak X nemůže být pyridinylový, pyrimidinylový nebo fenylový kruh, který je substituovaný hydroxyskupinou nebo alkoxykupinou.

8. Způsob léčení, inhibice růstu nebo vyhubení neoplazmatu u savců, kteří to potřebují, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání uvedeným savcům sloučeniny vzorce I



(I)

kde:

X cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, která může být popřípadě popřípadě substituovaná jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

X je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina; nebo

X je bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina obsahující 8 až 12 atomů, kde bicykloheteroarylová skupina obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde může být bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina popřípadě mono-, di-, tri- nebo tetra-substituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy-



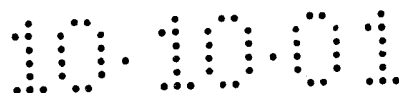
skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxykupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxykupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxykupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina; nebo

X je zbytek  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{E} \\ \diagdown \\ \text{T} \\ \diagup \\ \text{L} \end{array}$  ;

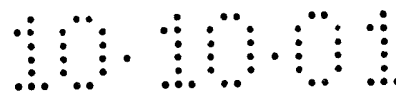
E je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina;

T substituovaný na E atomu uhlíku a je to skupina  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$  nebo skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}$ ;

L je fenylová skupina; nebo



L je 5- nebo 6-členná heteroarylová skupina, kde heteroarylový kruh obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde heteroarylový kruh může být popřípadě mono- nebo di-substituovaný substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

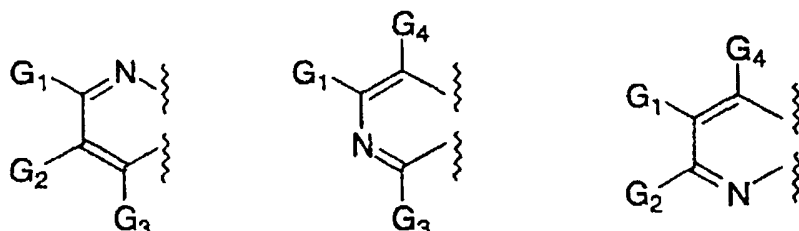


pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina jsou zbytky pyridinu, pyrimidinu nebo benzenu, které mohou být popřípadě mono-, di- nebo tri-substituované substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxy-skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyl-thioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy-skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxy-skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, benzoylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxy-alkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxy-alkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylamino-alkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylamino-alkoxy-skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylamino-alkoxy-skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

Z je skupina -NH-, skupina -O-, skupina -S- nebo skupina -NR-;

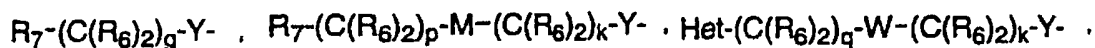
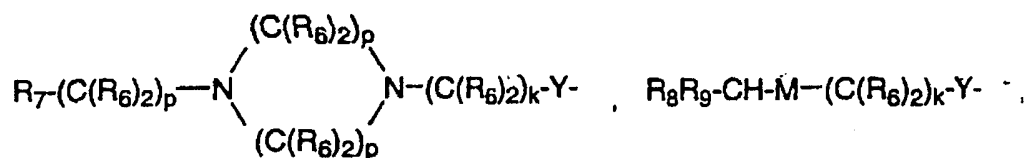
R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku;

A'' dvojvazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří



skupina  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  a  $G_4$  jsou každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxymethylová skupina, halogenmethylová skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkenoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkynoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 karbon atom, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonamid skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až

7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenyllová skupina, thiofenoxyskupina, benzylová skupina, aminoskupina, hydroxyaminoskupina, alkoxyaminoskupina obsahující 1 až 4 atomů uhlíku, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, N-alkylkarbamoylová skupina, N,N-dialkylkarbamoylová skupina, N-alkyl-N-alkenylaminoskupina obsahující 4 až 12 atomů uhlíku, N,N-dialkenylaminoskupin obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, skupina  $R_2NH$ , skupiny



s výhradou, že skupiny  $G_3$  a  $G_4$  nejsou skupina  $R_2N-H$ ;

Y dvojbazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-S-$ , skupina  $-O-$ , skupina  $-(CH_2)_a-$  a skupina  $-NR_6-$ ;

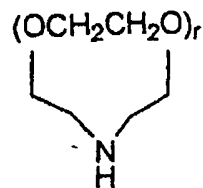
$R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-OR_6$ , skupina  $-J$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ ;

M je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$ , skupina  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  nebo skupina  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$  nebo chemická vazba;

Het je heterocyklický zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří morfolin, thiomorfolin, thiomorfolin-S-oxid, thiomorfolin S,S-dioxid, piperidin, pyrrolidin, aziridin, pyridin, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, thiazol, thiazolidin, tetrazol,

piperazin, furan, thiofen, tetrahydrothiofen, tetrahydrofuran,



dioxan, 1,3-dioxolan, tetrahydropyran a

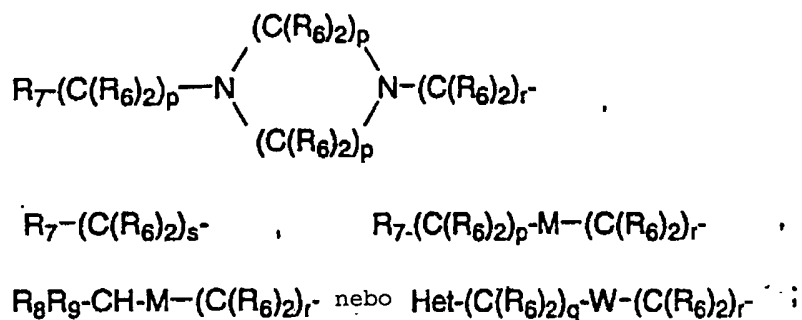
které mohou být popřípadě mono- nebo di-substituované na atomu uhlíku skupinou  $R_6$ , hydroxyskupinou, skupinou  $-N(R_6)_2$ , skupinou  $-OR_6$ , skupinou  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  nebo skupinou  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ ; popřípadě mono-substituované na atomu dusíku skupinou  $R_6$ ; a popřípadě mono- nebo di-substituované na nasyceném atomu uhlíku dvajvaznými zbytky  $-O-$  nebo  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

$R_6$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, azidoskupina, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, karboxylová skupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylamino skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkylová skupina









$R_8$  a  $R_9$  jsou každý nezávisle skupina  $-(\text{C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{NR}_6\text{R}_6$  nebo skupina  $-(\text{C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{OR}_6$ ;

$J$  je nezávisle atom vodíku, chloru, fluoru nebo bromu;

$Q$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo atom vodíku;

$a = 0$  až 1;  $g = 1$  až 6;  $k = 0$  až 4;  $n = 0$  až 1;  $m = 0$  až 3;  $p = 2$  až 4;  $q = 0$  až 4;  $r = 1$  až 4;  $s = 1$  až 6;  $u = 0$  až 4 a  $v = 0$  až 4, kde součet  $u+v = 2$  až 4;

nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli,

za předpokladu, že

pokud  $R_6$  je alkenylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, je tato alkenylová skupina nebo alkynylová skupina navázána na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

a za předpokladu, že

pokud je zbytek  $R_3$  navázán na atom síry, nemůže to být atom vodíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina nebo karboalkylová skupina;

a za předpokladu, že

pokud Y je skupina  $-NR_6-$  a  $R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ , pak  $g = 2$  až  $6$ ;

pokud M je skupina  $-O-$  a  $R_7$  je skupina  $-OR_6$ , pak  $p = 1$  až  $4$ ;

pokud Y je skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

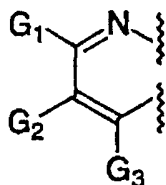
pokud Y je skupina  $-O-$  a M nebo W je skupina  $-O-$ , pak  $k = 1$  až  $4$ ;

pokud není vazba s Het navázaným přes atom dusíku, pak  $q = 2$  až  $4$  a

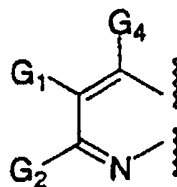
pokud W je vazba s Het navázaným přes atom dusíku a Y je skupina  $-O-$  nebo skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

a nakonec za předpokladu, že

pokud  $A''$  je skupina



nebo



$n = 0$ ,

Z je skupina NH,

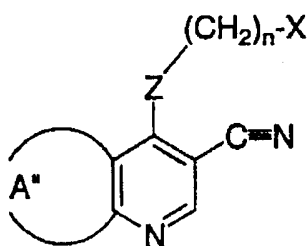
$G_1$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, alkoxy skupina, hydroxy skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo fenoxyskupina, a

$G_2$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, hydroxy skupina, karboxyalkylová skupina, karboalkoxyalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, halogen-

methylová skupina, karboxylová skupina, karboalkoxyskupina, alkanoylaminoskupina nebo alkenoylaminoskupina,

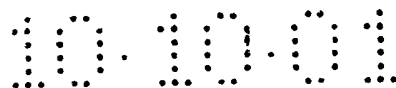
pak X nemůže být pyridinylový, pyrimidinylový nebo fenylový kruh, který je substituovaný hydroxyskupinou nebo alkoxy- skupinou.

9. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že neoplazma exprimuje EGFR nebo erbB2 (Her2).
10. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že neoplazma je alepoň částečně závislé na MAPK cestě.
11. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že neoplazma je alepoň částečně závislé na ECK/LERK-1 cestě.
12. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že neoplazma je alepoň částečně závislé na VEGF/KDR cestě.
13. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že neoplazma je vybráno ze skupiny, kterou tvoří prsní, ledvinné, měchýřové, ústní, hrtanové, esofagové, žaludeční, střevní, vaječnickové a plicní neoplazma.
14. Způsob léčení, inhibice progresu nebo vymýcení polycystické ledvinové choroby u savců, kteří to potřebují, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání uvedeným savcům sloučeniny vzorce I



(I)

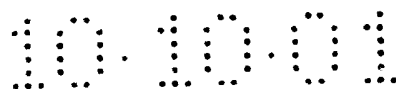
kde:



X cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, která může být popřípadě popřípadě substituovaná jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

X je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina; nebo

X je bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina obsahující 8 až 12 atomů, kde bicykloheteroarylová skupina obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde může být bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina popřípadě mono-, di-, tri- nebo tetra-substituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxykupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxykupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová



skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina; nebo

X je zbytek  ;

E je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina;

T substituovaný na E atomu uhlíku a je to skupina  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$  nebo skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}$ ;

L je fenylová skupina; nebo

L je 5- nebo 6-členná heteroarylová skupina, kde heteroarylový kruh obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde heteroarylový kruh může být popřípadě mono- nebo di-substituovaný substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až



7 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxy skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxy skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

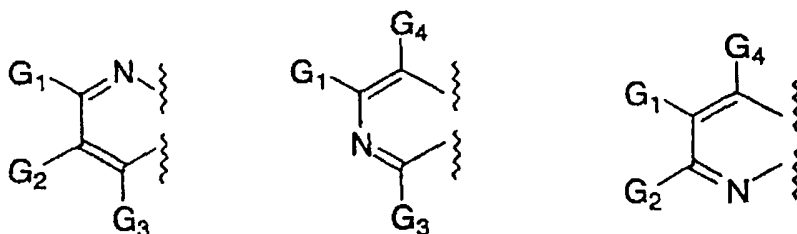
pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina jsou zbytky pyridinu, pyrimidinu nebo benzenu, které mohou být popřípadě mono-, di- nebo tri-substituované substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyl-

thioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, benzoylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

Z je skupina -NH-, skupina -O-, skupina -S- nebo skupina -NR-;

R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku;

A'' dvojbazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří

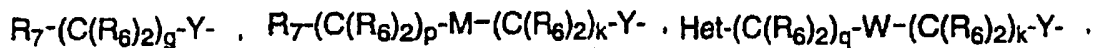
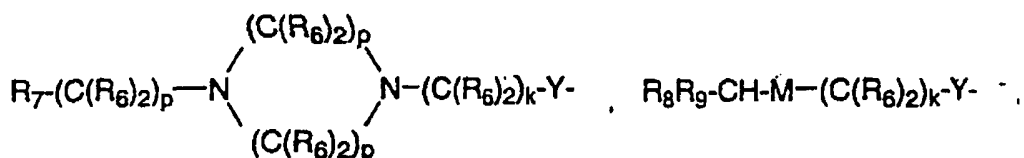


skupina  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  a  $G_4$  jsou každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová



skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxymethylová skupina, halogenmethylová skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoyloxy- skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkenoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkynoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 karbon atom, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonamid skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzylová skupina, aminoskupina, hydroxyaminoskupina, alkoxyaminoskupina obsahující 1 až 4 atomů uhlíku, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, N-alkylkarbamoylová skupina, N,N-dialkylkarbamoylová skupina, N-alkyl-N-alkenylaminoskupina obsahující 4 až 12 atomů uhlíku, N,N-dialkenylaminoskupin obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, skupina  $R_2NH$ , skupiny





s výhradou, že skupiny  $G_3$  a  $G_4$  nejsou skupina  $R_2N-H$ ;

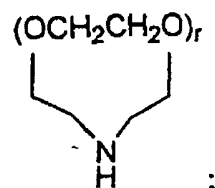
Y dvojjvazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-S-$ , skupina  $-O-$ , skupina  $-(CH_2)_a-$  a skupina  $-NR_6-$ ;

$R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-OR_6$ , skupina  $-J$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ ;

M je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$ , skupina  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  nebo skupina  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$  nebo chemická vazba;

Het je heterocyklický zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří morfolin, thiomorfolin, thiomorfolin-S-oxid, thiomorfolin S,S-dioxid, piperidin, pyrrolidin, aziridin, pyridin, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, thiazol, thiazolidin, tetrazol, piperazin, furan, thiofen, tetrahydrothiofen, tetrahydrofuran,

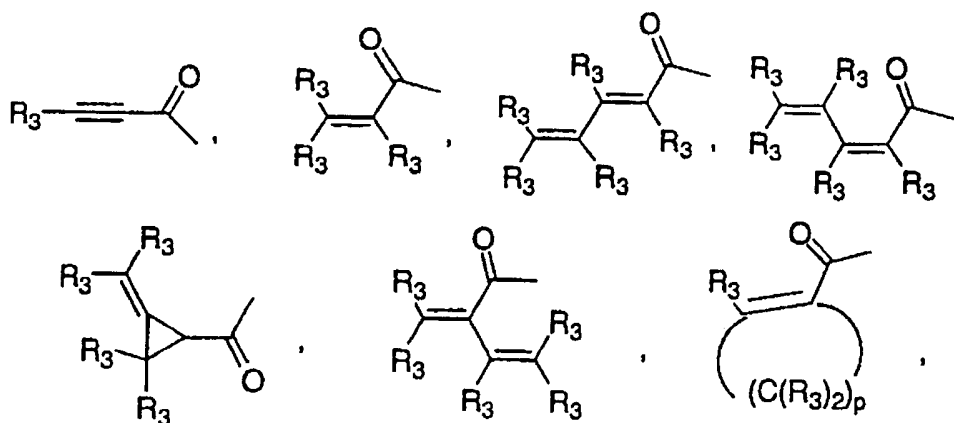


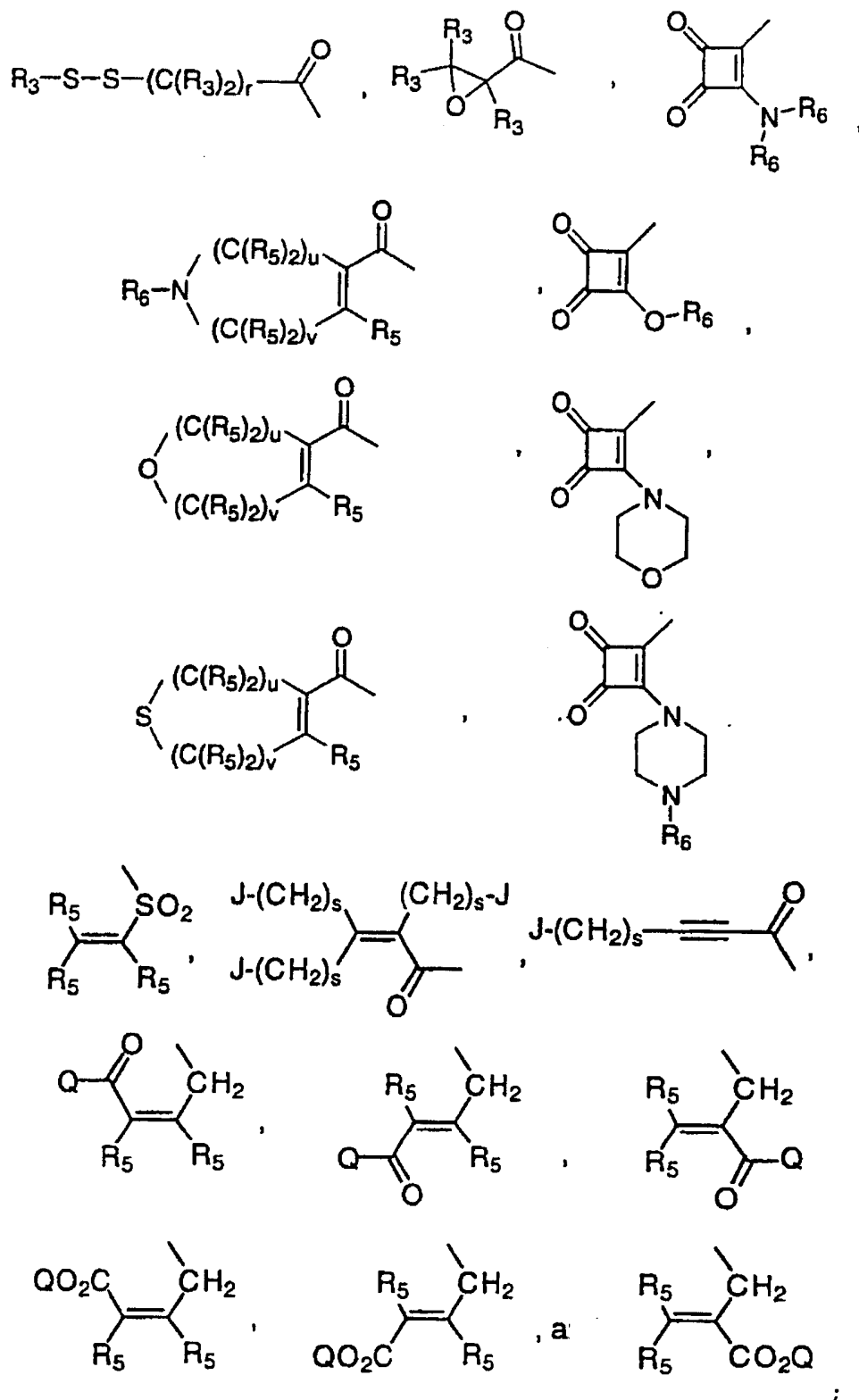
dioxan, 1,3-dioxolan, tetrahydropyran a

které mohou být popřípadě mono- nebo di-substituované na atomu uhlíku skupinou  $R_6$ , hydroxyskupinou, skupinou  $-N(R_6)_2$ , skupinou  $-OR_6$ , skupinou  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  nebo skupinou  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ ; popřípadě mono-substituované na atomu dusíku skupinou  $R_6$ ; a popřípadě mono- nebo di-substituované na nasyceném atomu uhlíku dvajvaznými zbytky  $-O-$  nebo  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

$R_6$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, azidoskupina, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, karboxylová skupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylamino skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; s výhradou, že alkenylová skupina nebo alkynylová skupina jsou navázány na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

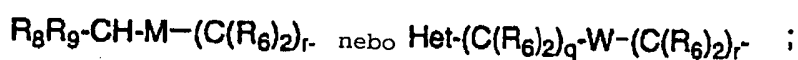
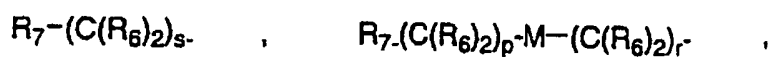
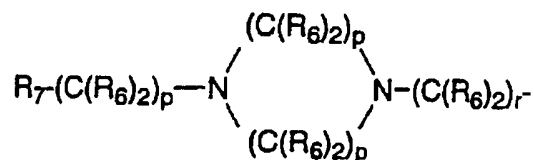
$R_2$  je zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupiny



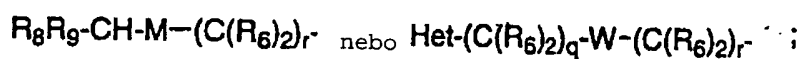
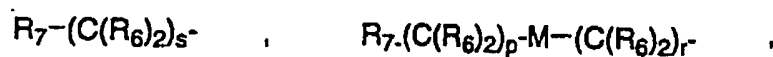
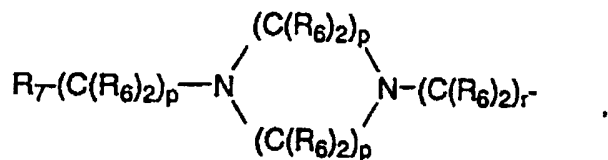


$R_3$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6

atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku a skupiny



$R_5$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, skupiny



$R_8$  a  $R_9$  jsou každý nezávisle skupina  $-(\text{C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{NR}_6\text{R}_6$  nebo skupina  $-(\text{C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{OR}_6$ ;

$J$  je nezávisle atom vodíku, chloru, fluoru nebo bromu;

$Q$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo atom vodíku;

$a = 0$  až  $1$ ;  $g = 1$  až  $6$ ;  $k = 0$  až  $4$ ;  $n = 0$  až  $1$ ;  $m = 0$  až  $3$ ;  $p = 2$  až  $4$ ;  $q = 0$  až  $4$ ;  $r = 1$  až  $4$ ;  $s = 1$  až  $6$ ;  $u = 0$  až  $4$  a  $v = 0$  až  $4$ , kde součet  $u+v = 2$  až  $4$ ;

nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli,

za předpokladu, že

pokud  $R_6$  je alkenylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, je tato alkenylová skupina nebo alkynylová skupina navázána na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

a za předpokladu, že

pokud je zbytek  $R_3$  navázán na atom síry, nemůže to být atom vodíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina nebo karboalkylová skupina;

a za předpokladu, že

pokud  $Y$  je skupina  $-NR_6-$  a  $R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ , pak  $g = 2$  až  $6$ ;

pokud  $M$  je skupina  $-O-$  a  $R_7$  je skupina  $-OR_6$ , pak  $p = 1$  až  $4$ ;

pokud  $Y$  je skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

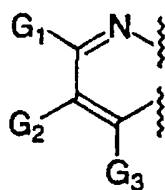
pokud  $Y$  je skupina  $-O-$  a  $M$  nebo  $W$  je skupina  $-O-$ , pak  $k = 1$  až  $4$ ;

pokud není vazba s Het navázáným přes atom dusíku, pak  $q = 2$  až  $4$  a

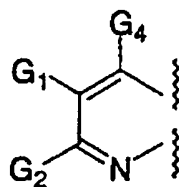
pokud  $W$  je vazba s Het navázáným přes atom dusíku a  $Y$  je skupina  $-O-$  nebo skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

a nakonec za předpokladu, že

pokud  $A''$  je skupina



nebo



$n = 0,$

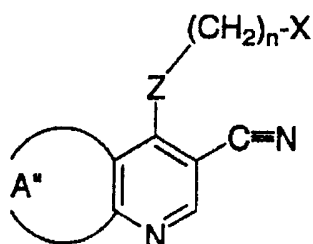
Z je skupina NH,

$G_1$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, alkoxy skupina, hydroxy skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo fenoxyskupina, a

$G_2$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, hydroxy skupina, karboxyalkylová skupina, karboalkoxyalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, halogenmethylová skupina, karboxylová skupina, karboalkoxy skupina, alkanoylaminoskupina nebo alkenoylaminoskupina,

pak X nemůže být pyridinylový, pyrimidinylový nebo fenylový kruh, který je substituovaný hydroxy skupinou nebo alkoxy skupinou.

15. Způsob léčení, inhibice progrese nebo vymýcení střevních polypů u savců, kteří to potřebují, vyznačující se tím, že zahrnuje podáváním uvedeným savcům sloučeniny vzorce I



(I)

kde:

X cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, která může být popřípadě popřípadě substituovaná jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

X je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina; nebo

X je bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina obsahující 8 až 12 atomů, kde bicykloheteroarylová skupina obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde může být bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina popřípadě mono-, di-, tri- nebo tetra-substituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy-skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová

skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina; nebo

X je zbytek  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{E} \\ \diagdown \\ \text{T} \\ \diagup \\ \text{L} \end{array}$  ;

E je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina;

T substituovaný na E atomu uhlíku a je to skupina  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$  nebo skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}$ ;

L je fenylová skupina; nebo

L je 5- nebo 6-členná heteroarylová skupina, kde heteroarylový kruh obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde heteroarylový kruh může být popřípadě mono- nebo di-substituovaný substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až





7 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxy skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxy skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

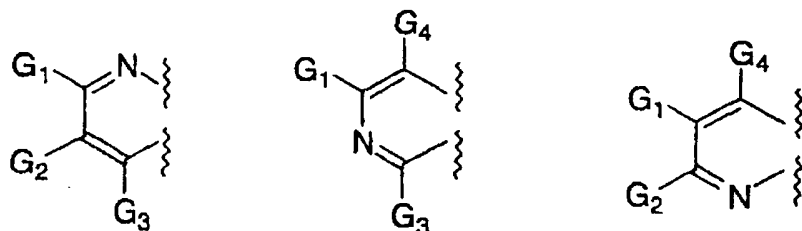
pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina jsou zbytky pyridinu, pyrimidinu nebo benzenu, které mohou být popřípadě mono-, di- nebo tri-substituované substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyl-

thioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, benzoylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

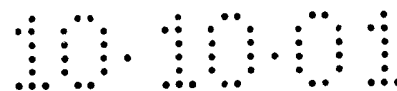
Z je skupina -NH-, skupina -O-, skupina -S- nebo skupina -NR-;

R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku;

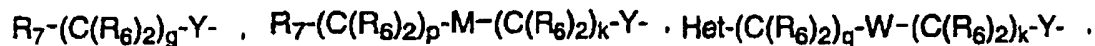
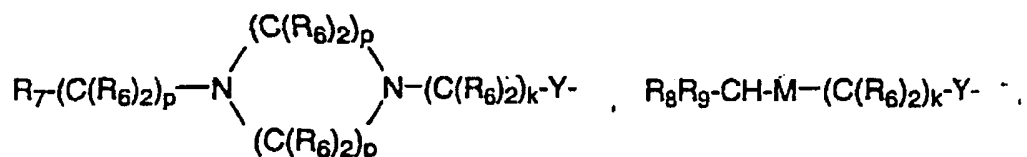
A'' dvojbazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří



skupina  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  a  $G_4$  jsou každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová



skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxymethylová skupina, halogenmethylová skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoyloxy-skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkenoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkynoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 karbon atom, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonamid skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylsulfonamid skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzylová skupina, aminoskupina, hydroxyaminoskupina, alkoxyaminoskupina obsahující 1 až 4 atomů uhlíku, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, N-alkylkarbamoylová skupina, N,N-dialkylkarbamoylová skupina, N-alkyl-N-alkenylaminoskupina obsahující 4 až 12 atomů uhlíku, N,N-dialkenylaminoskupin obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, skupina  $R_2NH$ , skupiny



s výhradou, že skupiny  $G_3$  a  $G_4$  nejsou skupina  $R_2N-H$ ;

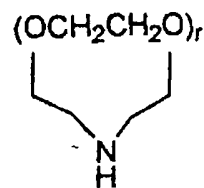
Y dvojbazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-S-$ , skupina  $-O-$ , skupina  $-(CH_2)_a-$  a skupina  $-NR_6-$ ;

$R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-OR_6$ , skupina  $-J$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ ;

M je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$ , skupina  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  nebo skupina  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$  nebo chemická vazba;

Het je heterocyklický zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří morfolin, thiomorfolin, thiomorfolin-S-oxid, thiomorfolin S,S-dioxid, piperidin, pyrrolidin, aziridin, pyridin, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, thiazol, thiazolidin, tetrazol, piperazin, furan, thiofen, tetrahydrothiofen, tetrahydrofuran,

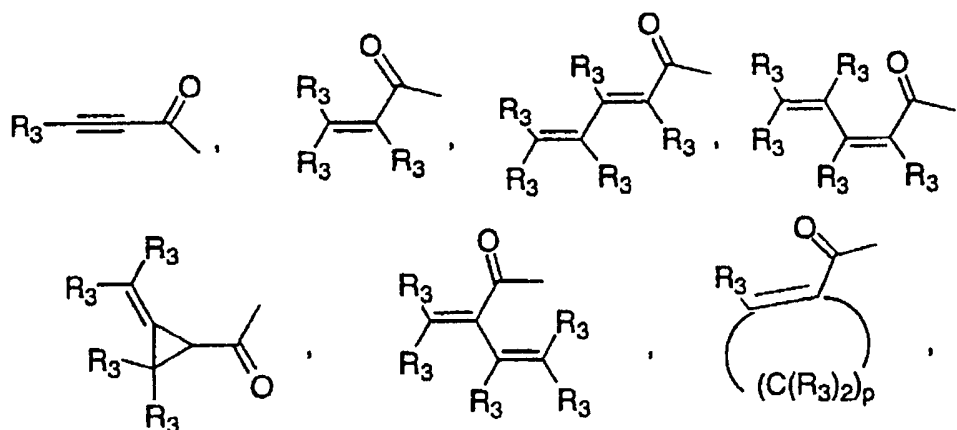


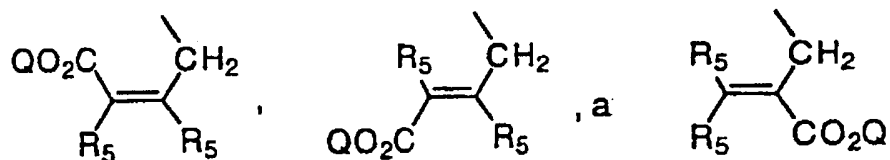
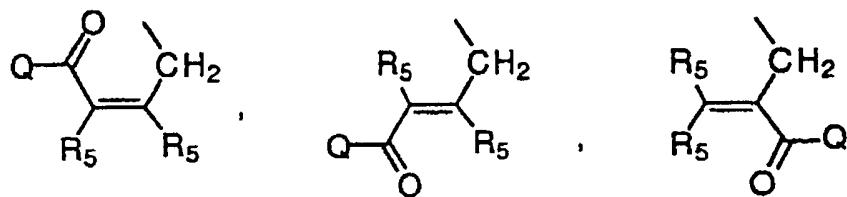
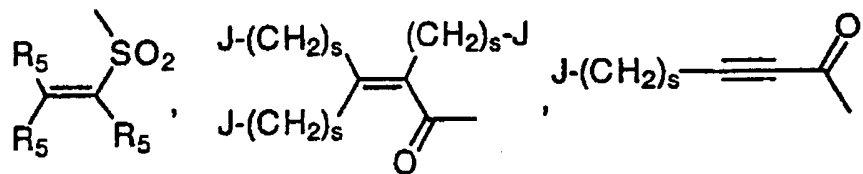
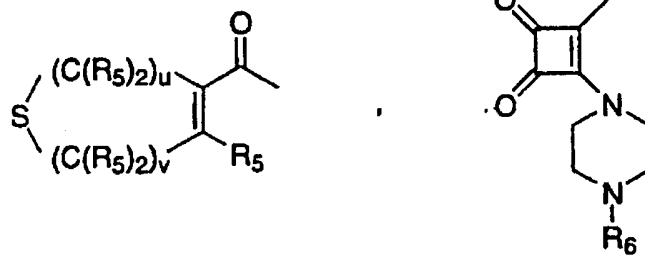
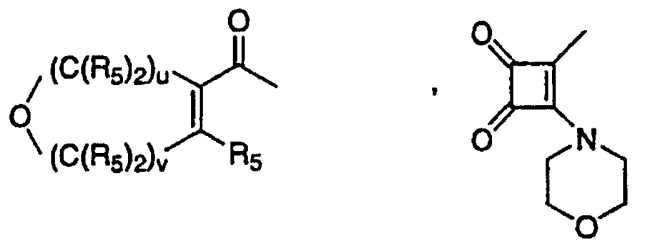
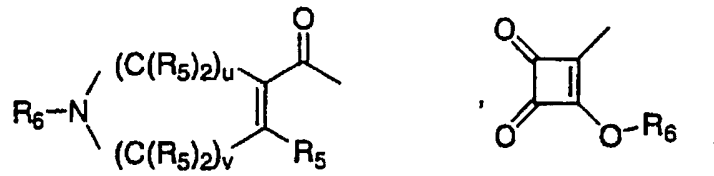
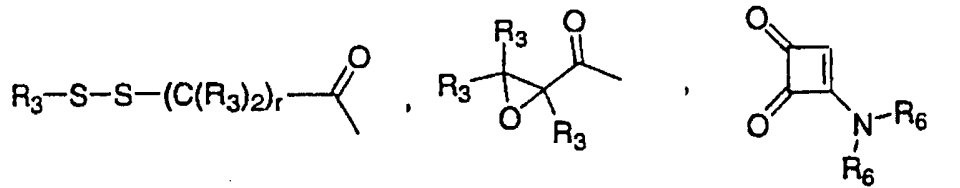
dioxan, 1,3-dioxolan, tetrahydropyran a

které mohou být popřípadě mono- nebo di-substituované na atomu uhlíku skupinou  $R_6$ , hydroxyskupinou, skupinou  $-N(R_6)_2$ , skupinou  $-OR_6$ , skupinou  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  nebo skupinou  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ ; popřípadě mono-substituované na atomu dusíku skupinou  $R_6$ ; a popřípadě mono- nebo di-substituované na nasyceném atomu uhlíku dvajbaznými zbytky  $-O-$  nebo  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

$R_6$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, azidoskupina, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, karboxylová skupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylamino skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; s výhradou, že alkenylová skupina nebo alkylová skupina jsou navázány na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

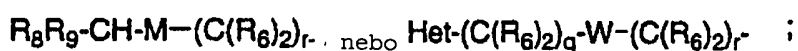
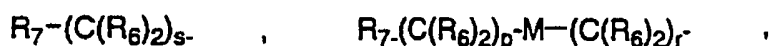
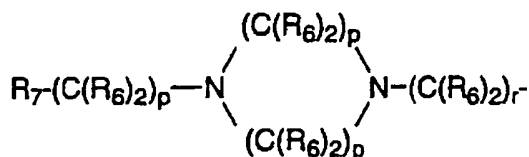
$R_2$  je zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupiny



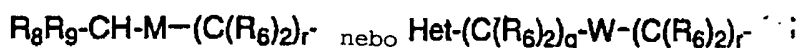
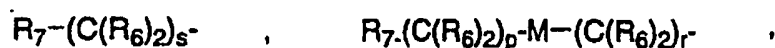
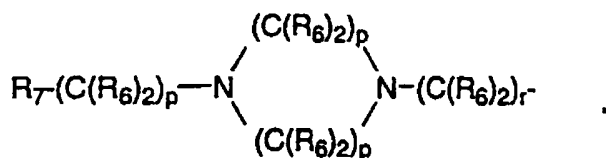


$R_3$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6

atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku a skupiny



$R_5$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, skupiny



$R_8$  a  $R_9$  jsou každý nezávisle skupina  $-(\text{C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{NR}_6\text{R}_6$  nebo skupina  $-(\text{C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{OR}_6$ ;

$J$  je nezávisle atom vodíku, chloru, fluoru nebo bromu;

$Q$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo atom vodíku;

$a = 0$  až  $1$ ;  $g = 1$  až  $6$ ;  $k = 0$  až  $4$ ;  $n = 0$  až  $1$ ;  $m = 0$  až  $3$ ;  $p = 2$  až  $4$ ;  $q = 0$  až  $4$ ;  $r = 1$  až  $4$ ;  $s = 1$  až  $6$ ;  $u = 0$  až  $4$  a  $v = 0$  až  $4$ , kde součet  $u+v = 2$  až  $4$ ;

nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli,

za předpokladu, že

pokud  $R_6$  je alkenylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, je tato alkenylová skupina nebo alkynylová skupina navázána na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

a za předpokladu, že

pokud je zbytek  $R_3$  navázán na atom síry, nemůže to být atom vodíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina nebo karboalkylová skupina;

a za předpokladu, že

pokud  $Y$  je skupina  $-NR_6-$  a  $R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ , pak  $g = 2$  až  $6$ ;

pokud  $M$  je skupina  $-O-$  a  $R_7$  je skupina  $-OR_6$ , pak  $p = 1$  až  $4$ ;

pokud  $Y$  je skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

pokud  $Y$  je skupina  $-O-$  a  $M$  nebo  $W$  je skupina  $-O-$ , pak  $k = 1$  až  $4$ ;

pokud není vazba s Het navázaným přes atom dusíku, pak  $q = 2$  až  $4$  a

pokud  $W$  je vazba s Het navázaným přes atom dusíku a  $Y$  je skupina  $-O-$  nebo skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

a nakonec za předpokladu, že

pokud  $A''$  je skupina





$n = 0,$

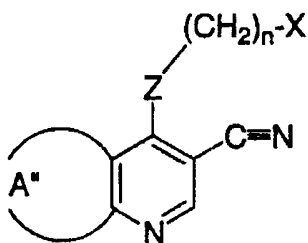
Z je skupina NH,

$G_1$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, alkoxy skupina, hydroxyskupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo fenoxyskupina, a

$G_2$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, hydroxyskupina, karboxyalkylová skupina, karboalkoxyalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, halogenmethylová skupina, karboxylová skupina, karboalkoxy skupina, alkanoylaminoskupina nebo alkenoylaminoskupina,

pak X nemůže být pyridinylový, pyrimidinylový nebo fenylový kruh, který je substituovaný hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou.

16. Farmaceutický prostředek vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu vzorce I



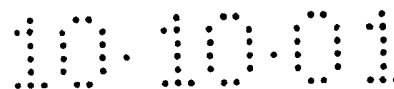
(I)

kde:

X cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, která může být popřípadě popřípadě substituovaná jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

X je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina; nebo

X je bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina obsahující 8 až 12 atomů, kde bicykloheteroarylová skupina obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde může být bicyklická arylová skupina nebo bicyklická heteroarylová skupina popřípadě mono-, di-, tri- nebo tetra-substituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkokymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxykupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxykupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová



skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina; nebo

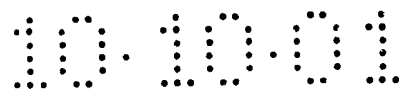
X je zbytek  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{E} \\ \diagdown \\ \text{T} \\ \diagup \\ \text{L} \end{array}$  ;

E je pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina;

T substituovaný na E atomu uhlíku a je to skupina  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ , skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$  nebo skupina  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}$ ;

L je fenylová skupina; nebo

L je 5- nebo 6-členná heteroarylová skupina, kde heteroarylový kruh obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, kyslíku a síry; kde heteroarylový kruh může být popřípadě mono- nebo di-substituovaný substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, oxoskupina, thioskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až



7 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxy skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxy skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

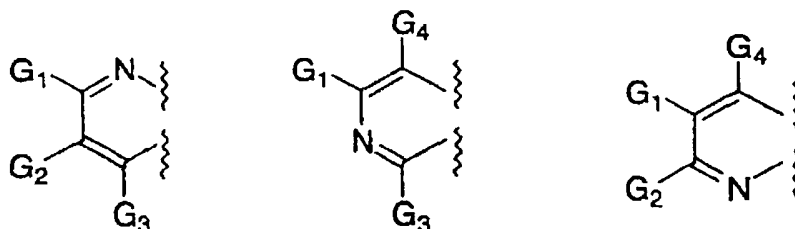
pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo fenylová skupina jsou zbytky pyridinu, pyrimidinu nebo benzenu, které mohou být popřípadě mono-, di- nebo tri-substituované substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, azidoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyl-

thioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, benzoylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoylaminoskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkoxyalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, N-alkylaminoalkoxyskupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, N,N-dialkylaminoalkoxyskupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, merkaptoskupina, methylmerkaptoskupina a benzoylaminoskupina;

Z je skupina -NH-, skupina -O-, skupina -S- nebo skupina -NR-;

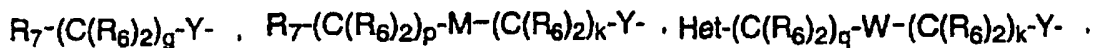
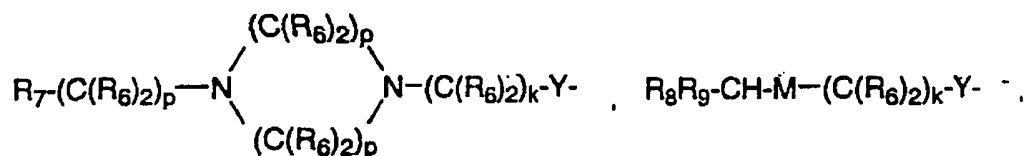
R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku;

A'' dvojitý zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří



skupina  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  a  $G_4$  jsou každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová

skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxymethylová skupina, halogenmethylová skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenoyloxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkynoyloxy-skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkenoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkynoyloxymethylová skupina obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, alkoxy-methylová skupina obsahující 2 až 7 karbon atom, alkoxy-skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonamid-oskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylsulfonamid-oskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylsulfonami-doskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanosku-pina, nitroskupina, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahu-jící 2 až 7 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxy-skupina, benzylová skupina, aminoskupina, hydroxyaminoskupina, alkoxyaminoskupina obsahující 1 až 4 atomů uhlíku, alkyl-aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylamino-skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, N-alkylkarbamoylová skupina, N,N-dialkylkarbamoylová skupina, N-alkyl-N-alkenyl-aminoskupina obsahující 4 až 12 atomů uhlíku, N,N-dialkenyl-aminoskupin a obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, fenylamino-skupina, benzylaminoskupina, skupina  $R_2NH$ , skupiny



s výhradou, že skupiny  $G_3$  a  $G_4$  nejsou skupina  $R_2N-H$ ;

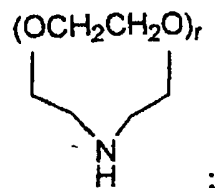
$Y$  dvojjazný zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-S-$ , skupina  $-O-$ , skupina  $-(CH_2)_a-$  a skupina  $-NR_6-$ ;

$R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-OR_6$ , skupina  $-J$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ ;

$M$  je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$ , skupina  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  nebo skupina  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

$W$  je skupina  $>NR_6$ , skupina  $-O-$  nebo chemická vazba;

Het je heterocyklický zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří morfolin, thiomorfolin, thiomorfolin-S-oxid, thiomorfolin S,S-dioxid, piperidin, pyrrolidin, aziridin, pyridin, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, thiazol, thiazolidin, tetrazol, piperazin, furan, tiofen, tetrahydrothiofen, tetrahydrofuran,

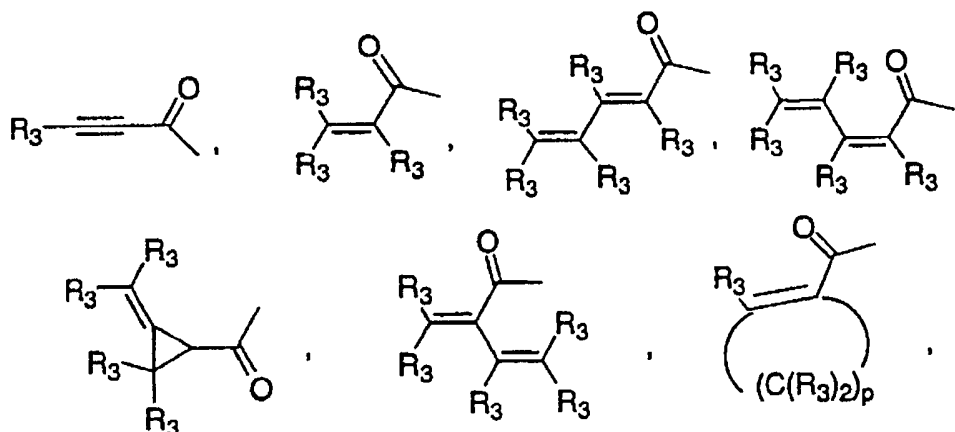


dioxan, 1,3-dioxolan, tetrahydropyran a

které mohou být popřípadě mono- nebo di-substituované na atomu uhlíku skupinou  $R_6$ , hydroxyskupinou, skupinou  $-N(R_6)_2$ , skupinou  $-OR_6$ , skupinou  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  nebo skupinou  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ ; popřípadě mono-substituované na atomu dusíku skupinou  $R_6$ ; a popřípadě mono- nebo di-substituované na nasyceném atomu uhlíku dvajzaznými zbytky  $-O-$  nebo  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

$R_6$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, karboxyalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, azidoskupina, halogenmethylová skupina, alkoxy methylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkanoyloxymethylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, karboxylová skupina, karboalkoxy skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, fenoxyskupina, fenylová skupina, thiofenoxyskupina, benzoylová skupina, benzylová skupina, fenylaminoskupina, benzylaminoskupina, alkanoylamino skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; s výhradou, že alkenylová skupina nebo alkenylová skupina jsou navázány na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

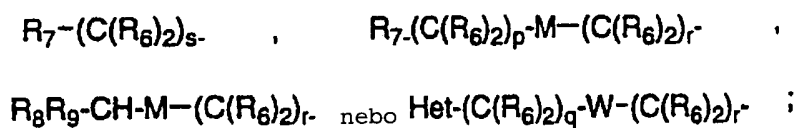
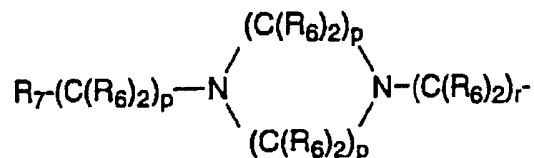
$R_2$  je zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupiny



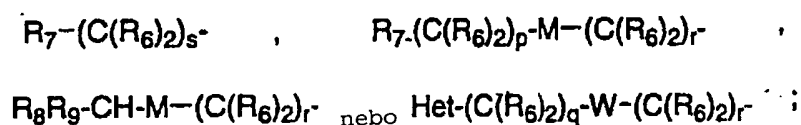
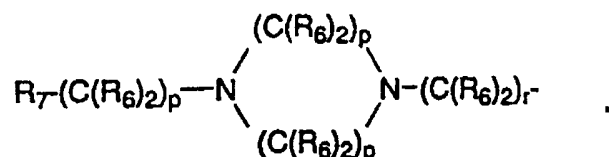




atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku a skupiny



R<sub>5</sub> je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyskupina, karboalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, karboalkylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, skupiny



R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> jsou každý nezávisle skupina  $\text{-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{NR}_6\text{R}_6$  nebo skupina  $\text{-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{OR}_6$ ;

J je nezávisle atom vodíku, chloru, fluoru nebo bromu;

Q je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo atom vodíku;

a = 0 až 1; g = 1 až 6; k = 0 až 4; n = 0 až 1; m = 0 až 3; p = 2 až 4; q = 0 až 4; r = 1 až 4; s = 1 až 6; u = 0 až 4 a v = 0 až 4, kde součet u+v = 2 až 4;

nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli,

za předpokladu, že

pokud  $R_6$  je alkenylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, je tato alkenylová skupina nebo alkynylová skupina navázána na atom dusíku nebo kyslíku přes nasycený atom uhlíku;

a za předpokladu, že

pokud je zbytek  $R_3$  navázán na atom síry, nemůže to být atom vodíku, karboxylová skupina, karboalkoxylová skupina nebo karboalkylová skupina;

a za předpokladu, že

pokud  $Y$  je skupina  $-NR_6-$  a  $R_7$  je skupina  $-NR_6R_6$ , skupina  $-N(R_6)_3^+$  nebo skupina  $-NR_6(OR_6)$ , pak  $g = 2$  až  $6$ ;

pokud  $M$  je skupina  $-O-$  a  $R_7$  je skupina  $-OR_6$ , pak  $p = 1$  až  $4$ ;

pokud  $Y$  je skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

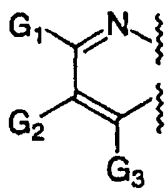
pokud  $Y$  je skupina  $-O-$  a  $M$  nebo  $W$  je skupina  $-O-$ , pak  $k = 1$  až  $4$ ;

pokud není vazba s Het navázaným přes atom dusíku, pak  $q = 2$  až  $4$  a

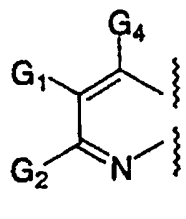
pokud  $W$  je vazba s Het navázaným přes atom dusíku a  $Y$  je skupina  $-O-$  nebo skupina  $-NR_6-$ , pak  $k = 2$  až  $4$ ;

a nakonec za předpokladu, že

pokud  $A''$  je skupina



nebo



$n = 0,$

Z je skupina NH,

$G_1$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, alkoxy skupina, hydroxy skupina, alkanoyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo fenoxyskupina, a

$G_2$  je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, hydroxy skupina, karboxyalkylová skupina, karboalkoxyalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, halogenmethylová skupina, karboxylová skupina, karboalkoxy skupina, alkanoylaminoskupina nebo alkenoylaminoskupina,

pak X nemůže být pyridinylový, pyrimidinylový nebo fenylový kruh, který je substituovaný hydroxy skupinou nebo alkoxy skupinou;

a farmaceuticky upotřebitelný nosič.