



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 18 094 T2 2004.07.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 037 633 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 18 094.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA98/01166**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 960 978.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/029318**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.12.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.06.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.09.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **10.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.07.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/44**

**C07D 513/04, C07D 495/04, A61K 31/47,
A61K 31/505, A61K 31/535, A61K 31/54**

(30) Unionspriorität:

69331 P 11.12.1997 US

(73) Patentinhaber:

Biochem Pharma Inc., Laval, Quebec, CA

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BEDARD, Jean, Laval, CA; RANDO, Robert,
Beaconsfield, CA; LAVALLEE, Jean-François,
Blainville, CA; FALARDEAU, Guy, Laval, CA**

(54) Bezeichnung: **ANTIVIRALE VERBINDUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft heterocyclische Verbindungen und insbesondere Naphthyridinverbindungen und deren Verwendung in der Therapie und Prophylaxe viraler Infektionen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Von den DNA-Viren ist die Herpesgruppe die Quelle der üblichsten Viruskrankheiten bei Menschen. Die Gruppe besteht aus dem Herpes Simplex Virus (HSV) Typ 1 und II, Varicella Zoster (VZV), Epstein-Barr Virus (EBV) und Cytomegalovirus (CMV).

[0003] Die Infektion mit CMV führt wie bei anderen Herpesviren zu einer lebenslangen Verbindung zwischen Virus und Wirt. Nach einer primären Infektion kann der Virus jahrelang versteckt sein. Die Infektion in ansonsten gesunden Personen ist häufig asymptomatisch, da bei 80% der erwachsenen Bevölkerung der Virus in latenter Form vorhanden ist. Bei Personen mit geschwächter Immunabwehr, wie zum Beispiel Chemotherapiepatienten, Organtransplantatpatienten und insbesondere bei Personen, die an AIDS leiden kann der CMV reaktiviert werden, was zu Mikrozephalie, Hepatosplenomegalie, Gelbsucht, krampfartigen Anfällen, die zu einer Geistesstörung führen können, Mononukleose, Netzhautentzündung und sogar zum Tod führen kann. Bei AIDS Patienten ist der CMV die vorherrschende Ursache der Krankhaftigkeit.

[0004] Eine Vielzahl von Arzneimitteln, einschließlich natürlich vorkommender Proteine und synthetischer Nukleosidanaloga, sind zur Behandlung der Herpesvirusinfektion entwickelt worden. Zum Beispiel wurde das natürliche antivirale Protein Interferon in der Behandlung von Herpesvirusinfektionen, sowie auch die Nukleosidanalogen, Cytosinarabinosid, Adeninarabinosid, Idoxyuridin und Acyclovir verwendet, das derzeit die Behandlung der Wahl für eine Herpes Simplex Typ I Infektion ist. Leider sind Arzneimittel, wie zum Beispiel Acyclovir, dessen Wirksamkeit bei der Behandlung bestimmter Infektionen durch Herpesviren bewiesen ist, zur Behandlung von CMV nicht genügend wirksam. Ebenfalls fehlt den derzeit zur Behandlung einer CMV-Infektion verwendeten Arzneimitteln, wie zum Beispiel Ganciclovir (9-[1,3-Dihydroxy-2-Propoxy)methyl]guanin) und Foscarnet (Phosphonoameisensäure), die verträgliche Nebenwirkung und die Sicherheitsprofile, die für die Behandlung anderer Herpesviren genehmigten Arzneimittel.

[0005] Im Falle von AIDS-Behandlungen ist eine kombinierte anti-HIV-Therapie nun der Fürsorgestandard für Leute mit HIV. Es gibt nun 11 anti-HIV Arzneimittel, die durch Rezept erhältlich sind. Diese anti-HIV Arzneimittel fallen unter drei Kategorien: Nukleosidanaloga, die AZT, ddI, ddC, d4T und 3TC™ umfassen; Proteaseinhibitoren, die Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir und Ritonavir umfassen und Nicht-Nukleosid reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), die Nevirapine und Delavirdine umfassen. Im Vergleich zu HIV gibt es gegenwärtig nur eine genehmigte Therapie für eine chronische Hepatitis B Virusinfektion, die Interferon ist. Andere Arzneimittel, die derzeit klinischer erprobt werden, umfassen Lamivudin, Famciclovir, Lobucavir und Adefovir. Jedoch haben viele Untersuchungen gezeigt, dass die meisten Patienten nach der Beendigung der Therapie einen Rückfall erleiden und eine Resistenz gegenüber den Arzneimitteln entwickeln.

[0006] Die Entwicklung einer Resistenz ist in letzter Zeit das Hauptanliegen bei der Behandlung von HIV- und HBV-Infektionen geworden. Eine Resistenz tritt gewöhnlich dann auf, wenn die verwendeten Arzneimittel nicht wirksam genug sind, um die Virusreplikation vollständig zu beenden. Fall der Virus sich trotz vorhandener Arzneimittel vermehren kann, hat er die Gelegenheit sich in seiner Struktur zu verändern, was Mutationen genannt wird, bis er eine findet, die ihm die Vermehrung trotz Arzneimittel erlaubt. Sobald eine Mutation stattfindet, vermehrt er sich unkontrolliert und ist bald der dominante Virusstamm in der Person. Das Arzneimittel wird fortschreitend schwächer gegen den neuen Stamm. Es gibt ebenfalls eine zunehmende Sorge um eine Kreuzresistenz. Eine Kreuzresistenz findet statt, wenn Mutationen, die eine Resistenz gegenüber einem Arzneimittel verursachen ebenfalls eine Resistenz gegenüber einem anderen Arzneimittel verursachen. Mehrere Untersuchungen haben bewiesen, dass die Kombination von zwei Arzneimitteln die Resistenzentwicklung gegen eines oder beide Arzneimittel im Vergleich zur Verwendung nur eines der beiden Arzneimittel verzögert. Andere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Kombinationen von drei Arzneimitteln diesen Vorteil sogar noch weiter erhöhen. Ein Ergebnis davon ist, dass viele Leute annehmen, dass die beste Art zur Verhinderung oder zumindest Verzögerung einer Resistenz die ist, Therapien mit Mehrfacharzneimittelkombinationen zu verwenden.

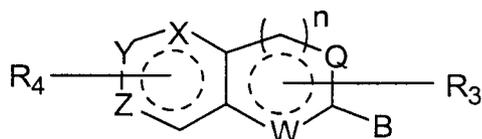
[0007] Die einzige Behandlung, die zurzeit für HCV-Infektion erhältlich ist, ist Interferon- α (IFN- α). Entsprechend verschiedenen klinischen Untersuchungen, normalisieren sich nur bei 70% der behandelten Patienten die Alaninaminotransferase- (ALT) Gehalte im Serum nach Einstellung von IFN und 35% bis 45% dieser auf diese Weise reagierenden Patienten erleiden einen Rückfall. Im allgemeinen gibt es nur 20% bis 25 % Patienten, die Langzeitreaktionen auf IFN aufweisen. Jedoch weisen Probeuntersuchungen darauf hin, dass eine Kombinationsbehandlung mit IFN plus Ribavirin (RIBA) zu einer anhaltenden Reaktion bei der Mehrzahl der Patienten führt. Die verschiedenen HCV-Genotypen reagieren unterschiedlich auf die IFN-Therapie, wobei Ge-

notyp 1b resistenter gegen die IFN-Therapie ist als Typ 2 und 3.

[0008] Somit bleibt ein Bedarf für therapeutische und prophylaktische nicht-Nukleosidwirkstoffe vorhanden, die wirksam zur Behandlung einer viralen Infektion sind. Es ist dementsprechend ein Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Hemmung der Virusreplikation in einem Säuger zur Verfügung zu stellen. Es ist ebenfalls ein Ziel der vorliegenden Erfindung Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, die für die Hemmung der viralen Replikation in einem Säuger verwendbar sind.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die Erfindung stellt in einem Aspekt die Verwendung einer Verbindung der Formel (1) in der Herstellung eines Medikaments für die Hemmung der Replikation von Viren außer dem Cytomegalovirus (CMV) in einem Säuger zur Verfügung:



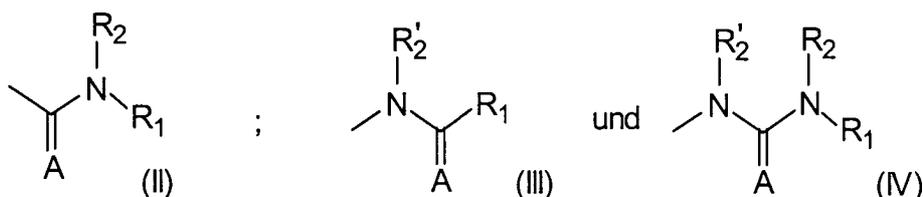
(I)

wobei

W aus CH, CR₃, CH₂, C=O, CHR₃, N und NR₅ ausgewählt ist, einer von X, Y und Z N oder NR₅ ist, während die anderen zwei unabhängig voneinander aus CH, CR₄, CH₂, C=O und CHR₄ ausgewählt sind,

Q aus CH, CR₃, CH₂, C=O, CHR₃, N, NR₅, O oder S ausgewählt ist,

B aus der Gruppe bestehend aus



ausgewählt ist,

wobei

A O, N oder S ist,

R ausgewählt ist aus:

C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl, optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Carboxyl oder einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-(Carbocycclus oder Heterocycclus) optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-(Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxy-carbonyl), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

C₃₋₇-Cycloalkyl, kondensiert mit C₆₋₁₀-Aryl, optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-(Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxy-carbonyl), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

R₂ und R₂' unabhängig voneinander aus H oder C₁₋₄-Alkyl ausgewählt sind oder R₁ und R₂ zusammen einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocycclus, optional kondensiert mit C₆₋₁₀-Aryl oder Heteroaryl bilden, und

einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-(Carbocycclus oder Heterocycclus), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-(Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxy-carbonyl) optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

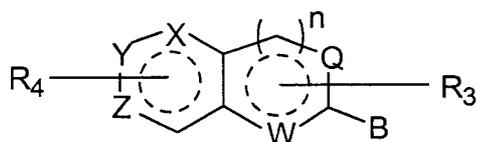
R₃ und R₄ unabhängig voneinander aus N, OH, Halogen, Amino, Cyano, C₁₋₆-(Alkyl, Alkoxy, Acyl, Acyloxy oder Alkoxy-carbonyl), C₂₋₆-Alkenyl, optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy und einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-(Carbocycclus oder Heterocycclus), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder Carboxy ausgewählt sind,

R₅H, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Acyl, optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy ist und n 0, 1 oder 2 ist.

[0010] In einem weiteren Aspekt der Erfindung, werden Virus-hemmende (einschließlich CMV) Verbindungen und deren pharmazeutisch verträgliche Salze entsprechend Formel (1) zur Verfügung gestellt, wobei Q aus S, O, N und NR₅ ausgewählt ist.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

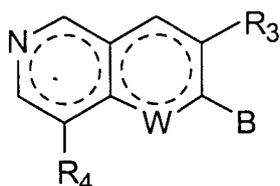
[0011] Die Erfindung stellt in einem Aspekt die Verwendung einer Verbindung der Formel (1) in der Herstellung eines Medikaments für die Hemmung der Virusreplikation in einem Säuger zur Verfügung:



(I)

wobei W, X, Y, Q, Z, B, R₁ bis R₄ und n hierin definiert sind.

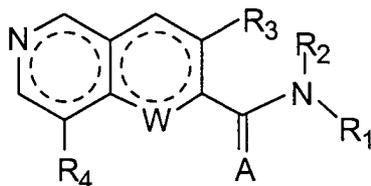
[0012] In noch einem anderen Aspekt der Erfindung werden Verbindungen zur Hemmung der Virusreplikation und deren pharmazeutisch verträgliche Salze entsprechend Formel (V) zur Verfügung gestellt:



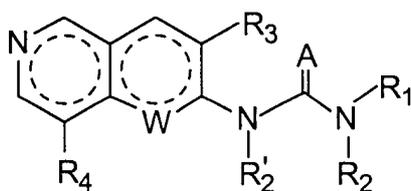
(V)

wobei B, W, R₃ und R₄ hier definiert sind.

[0013] In noch einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen zur Hemmung der Virusreplikation und deren pharmazeutisch verträgliche Salze entsprechend Formel (VI) zur Verfügung gestellt:



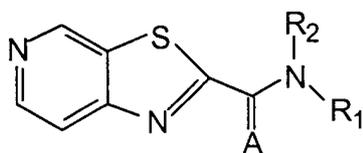
(VI)



(VII)

wobei A, W, R₁, R₂, R₃ und R₄ hierin definiert sind.

[0014] In noch einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen zur Hemmung der Virusreplikation und deren pharmazeutisch verträgliche Salze entsprechend Formel (VIII) zur Verfügung gestellt:



(VIII)

wobei A, R₁ und R₂ nachstehend definiert sind.

[0015] Der Ausdruck „Alkyl“, wie er in der Beschreibung durchgehend verwendet wird, betrifft eine gesättigte Kohlenstoffkette, die gerade oder verzweigt sein kann. Ähnlich ist der Ausdruck „Alkenyl“ eine gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette, jedoch schließt sie ungesättigte Kohlenstoffatome mit ein. Zur Bequemlichkeit betreffen jedoch die Ausdrücke „Alkoxy“, „Alkylthio“, „Acy“, „Acyloxy“ und „Alkoxy-carbonyl“ Ketten, die entweder gesättigt oder ungesättigt oder gerade oder verzweigt sein können. Falls darauf hingewiesen wird, kann jeder der vorstehend erwähnten Ketten verschiedene Substituenten aufweisen. Es ist klar, dass es einen oder mehrere

Substituenten geben kann, außer es ist anders angegeben.

[0016] Der Ausdruck „Carbocylus“ betrifft eine cyclische Kohlenstoffkette oder -ring, der gesättigt oder ungesättigt ist. Ein „Heterocyclus“ ist ein Ring, in dem Heteroatome anstelle von Kohlenstoff eingebaut sind, die aus N, O und S ausgewählt sind. Ungesättigte Carbocyclen und Heterocyclen können aromatisch, das heißt ein Aryl, wie zum Beispiel Phenyl oder Naphthyl oder ein Heteroaryl, wie zum Beispiel Pyridin oder Chinolin sein. Falls darauf hingewiesen wird, kann jeder der vorstehend erwähnten Ringe verschiedene Substituenten aufweisen. Es ist klar, dass es einen oder mehrere Substituenten geben kann, außer es ist anders angegeben.

[0017] Der Ausdruck „Aryl“ ist ein ungesättigter Carbocyclusring(e) von 6 bis 16 Kohlenstoffatomen. Ein „Heteroaryl“ ist ein ungesättigter Carbocyclusring(e) von 6 bis 16 Kohlenstoffatomen, in dem anstelle eines Kohlenstoffatoms mindestens ein Heteroatom inkorporiert ist, das aus N, O und S ausgewählt ist.

[0018] Der Ausdruck „Amino“ umfaßt primäre Amine, das heißt NH_2 , sekundäre Amine, das heißt NHR oder tertiäre Amine, das heißt NR_2 , wobei R C_{1-4} -Alkyl ist. Der Ausdruck umfaßt ebenfalls quartäre Amine, wie zum Beispiel NH_3^+ .

[0019] In Verfahren der vorliegenden Erfindung wird die Virusreplikation durch die Verabreichung von Verbindungen mit den vorstehend gezeigten Formeln (I), (V), (VI) (VII) und (VIII) gehemmt, wobei:

W aus CH , CR_3 , CH_2 , C=O , CHR_3 , N und NR_5 ausgewählt ist, einer von X, Y und Z N oder NR_5 ist, während die anderen zwei unabhängig voneinander aus CH , CR_4 , CH_2 , C=O und CHR_4 ausgewählt sind. Es ist klar, dass die heterobicyclischen Verbindungen der Erfindung gesättigt, ungesättigt oder teilweise ungesättigt sein können und dass W, X, Y und Z für jeden Zustand die passende Valenz aufweisen. Sind die Ringe zum Beispiel ungesättigt, so kann W N, CH oder CR_3 sein. Sind umgekehrt die Ringe gesättigt, so kann W CH_2 , C=O , CHR_3 , NH oder NR_5 sein. Dasselbe Prinzip gilt für X, Y und Z. In einer bevorzugten Ausführungsform ist n 1.

[0020] In einer bevorzugten Ausführungsform ist W N oder NR_5 ,

[0021] In einer bevorzugten Ausführungsform ist X N oder NR_5 , während Y und Z unabhängig voneinander CH, CR_4 , CH_2 , C=O oder CHR_4 sind.

[0022] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Y N oder NR_5 , während Y und Z unabhängig voneinander CH, CR_4 , CH_2 , C=O oder CHR_4 sind.

[0023] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Z N oder NR_5 , während Y und Z unabhängig voneinander CH, CR_4 , CH_2 , C=O oder CHR_4 sind.

[0024] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q CH oder CHR_5 .

[0025] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q S, O, N oder NR_5 .

[0026] In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Heterobicyclusring, in dem W, X, Y und Z eingebaut sind, ungesättigt.

[0027] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind W und Y unabhängig voneinander N oder NR_5 , während X und Z unabhängig voneinander CH, CR_4 , CH_2 , C=O oder CHR_4 sind.

[0028] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind W und Y beide N, während X und Z CH oder CR_4 sind und der heterobicyclische Ring ungesättigt ist.

[0029] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind W und Y beide N, während X und Z CH oder CR_4 sind, der heterobicyclische Ring ungesättigt ist und n 1 ist, wodurch ein 1,6-Naphthyridinring gebildet wird.

[0030] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist Y N oder NR_5 , W CH oder CR_4 , während X und Z unabhängig voneinander CH, CR_4 , CH_2 , C=O oder CHR_4 sind.

[0031] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist Y n und W CH oder CHR_4 , während X und Z CH oder CR_4 sind und der heterobicyclische Ring ungesättigt ist.

[0032] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist Y N und W CH_2 , während X und Z CH oder CR_4 sind, wobei der linke X, Y und Z enthaltende heterocyclische Ring ungesättigt ist, Q CH_2 ist und n 1 ist, wodurch ein Dihydroisochinolinring gebildet wird.

[0033] In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform sind W und Y bei N oder NR_5 , während X und Z CH oder CR_4 sind, wobei der linke X, Y und Z enthaltende heterocyclische Ring ungesättigt ist, Q S und n 0 ist, wodurch ein Thiazolo[5,4-c]pyridinring gebildet wird.

[0034] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A 0.

[0035] R_1 ist ausgewählt aus:

C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl, optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Carboxyl oder einem gesättigtem oder ungesättigtem C_{3-10} -(Carbocyclus oder Heterocyclus), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C_{1-4} -(Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxy-carbonyl), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy,

C_{3-7} -Cycloalkyl, kondensiert mit C_{6-10} -Aryl, optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C_{1-4} -(Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxy-carbonyl), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy, und einem gesättigten oder ungesättigten C_{3-10} -(Carbocyclus oder Heterocyclus), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C_{1-4} -(Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxy-carbonyl), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy,

In einer bevorzugten Ausführungsform ist R_1 C_{2-6} -Alkenyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl, substituiert mit einem 6-gliedri-

gen Aryl- oder Heteroaryl- oder Cycloalkylring, optional substituiert mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl oder mit halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkoxy, und mit C₃₋₇-Cycloalkyl kondensiert an einen 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylring, optional substituiert mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl oder mit halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl.

[0036] In einer alternativen Ausführungsform ist R₁ ein ungesättigter C₃₋₁₀-(Carbocyclus oder Heterocyclus), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-(Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxycarbonyl), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist R₁ Benzyl, Pyridinylmethyl oder Cyclohexylmethyl, optional substituiert mit einem oder zwei Substituenten, die aus Hydroxy, Amino, insbesondere NH₂ oder NH₃⁺, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, C₁₋₄-Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, insbesondere Methoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylthio, insbesondere Methylthio, C₁₋₄-halogensubstituiertem Alkyl, insbesondere Trifluormethyl ausgewählt ist. R₁ ist bevorzugter Benzyl, optional mono- oder disubstituiert an den 2,3,5 oder 6 Positionen des Rings und besonders bevorzugt an den 2 und/oder 6 Positionen mit Methyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Brom, Chlor, Methoxycarbonyl, Methylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, NH₂ oder NH₃⁺Cl⁻. In einer noch bevorzugteren Ausführungsform ist R₁ Benzyl, optional an der 2-Position substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxycarbonyl, Trifluormethyl oder N H₃⁺Cl⁻.

[0037] In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform ist R₁ C₃₋₇-Cycloalkyl, substituiert mit Phenyl, das optional mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus Hydroxy, Amino, C₁₋₄-Alkyl, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylthio oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl ausgewählt sind. C₃₋₇-Cycloalkyl ist besonders bevorzugt Cyclopropyl.

[0038] In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform ist R₁ C₃₋₇-Cycloalkyl, kondensiert mit Phenyl, das optional mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus Hydroxy, Amino, C₁₋₄-Alkyl, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylthio oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl ausgewählt sind. Insbesondere ist bevorzugt, dass C₃₋₇-Cycloalkyl Cyclopentyl oder Cyclohexyl ist.

[0039] R₂ und R'₂ sind unabhängig voneinander H, C₁₋₄-Alkyl oder R₁ und R₂ bilden zusammen einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der optional mit C₆₋₁₀-Aryl oder Heteroaryl kondensiert ist. In einer bevorzugten Ausführungsform ist R₂ H oder Methyl und besonders bevorzugt N. R'₂ ist H oder Methyl und besonders bevorzugt N.

[0040] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bildet R₂ zusammen mit R₁ einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der optional an C₆₋₁₀-Aryl oder Heteroaryl kondensiert ist. Geeignete 5- oder 6-gliedrige Heterocylen umfassen Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrrol, Pyrazol und Imidazol. Diese können mit C₆₋₁₀-Aryl oder Heteroaryl unter Bildung geeigneter bicyclischer Ringe, wie zum Beispiel indol, Purin, Benzimidazol, Chinolin oder Isochinolin kondensiert sein.

[0041] R₃ und R₄ werden vorzugsweise unabhängig voneinander aus N, OH, Halogen, Amino, Cyano, C₁₋₆-(Alkyl, Alkoxy, Acyl, Acyloxy oder Alkoxycarbonyl), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, und gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-(Carbocyclus oder Heterocyclus), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, -Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder Carboxy ausgewählt,

R₃ und R₄ werden unabhängig voneinander aus H, OH, Halogen, Amino, Cyano und C₁₋₄-(Alkyl, Alkoxy, Acyl, Acyloxy oder Alkoxycarbonyl), C₂₋₆-Alkenyl, optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy ausgewählt. Es ist klar, dass der Ring, in dem X, Y und Z eingebaut sind mit einem bis vier Substituenten R₄ substituiert sein kann, während der Ring, der W eingebaut hat mit einem bis drei Substituenten R₃ substituiert sein kann.

[0042] R₃ und R₄ werden vorzugsweise unabhängig voneinander aus H, OH, Halogen, Amino, Cyano und C₁₋₆-(Alkyl, Alkoxy, Acyl, Acyloxy oder Alkoxycarbonyl), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy ausgewählt.

[0043] R₃ und R₄ sind unabhängig voneinander ein gesättigter oder ungesättigter C₃₋₁₀-(Carbocyclus oder Heterocyclus), optional substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, C₁₋₄-Alkoxy oder Carboxy,

[0044] In einer alternativen Ausführungsform sind R₃ und R₄ unabhängig voneinander ein 6 gliedriger Aryl- oder Heteroaryl- oder Cycloalkylring, optional substituiert mit Halogen Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy.

[0045] In einer alternativen Ausführungsform ist R₄ ein 6 gliedriger Aryl- oder Heteroaryl- oder Cycloalkylring, optional substituiert mit Halogen Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy. In einer weiteren Ausführungsform ist R₄ ein 6 gliedriger Heteroarylring. In einer weiteren Ausführungsform ist R₄ Pyridyl.

[0046] In einer bevorzugten Ausführungsform gibt es einen R₃ Substituenten, der aus N, OH, Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor und C₁₋₄-Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy ausgewählt ist. R₃ ist bevorzugter H, Chlor, Hydroxy oder Methoxy und besonders bevorzugt H.

[0047] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R₄ aus H, Halogen, Amino, OH, C₁₋₆-(Alkyl, Alkoxy, Acyl, Acyloxy oder Alkoxycarbonyl), optional substituiert mit OH, Halogen oder Amino ausgewählt. Es gibt vorzugsweise

einen oder zwei R₄ Substituenten und besonders bevorzugt gibt es einen R₄ Substituenten.

[0048] In einer bevorzugteren Ausführungsform ist R₄ Amino.

[0049] In einer bevorzugteren Ausführungsform ist R₄ C₁₋₄-Aminoalkyl.

[0050] In einer bevorzugteren Ausführungsform ist R₄ OH.

[0051] In einer bevorzugteren Ausführungsform ist R₄ Halogen.

[0052] In einer bevorzugteren Ausführungsform ist R₄ Methoxy.

[0053] In einer bevorzugteren Ausführungsform ist R₄ Vinyl.

[0054] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist R₄ H.

[0055] R₅ ist H, C₁₋₆-Alkyl oder Acyl, optional substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy.

[0056] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R₅ H.

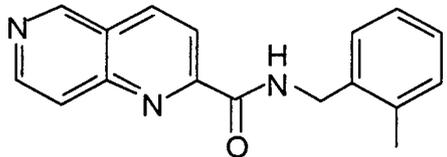
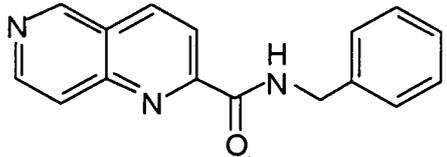
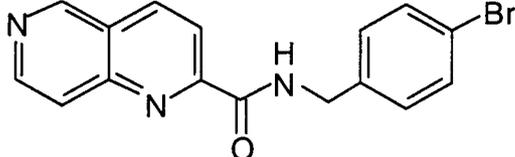
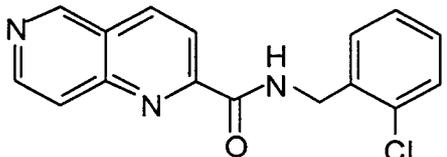
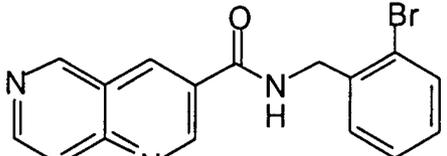
[0057] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R₅ C₁₋₄-Alkyl und bevorzugter Methyl.

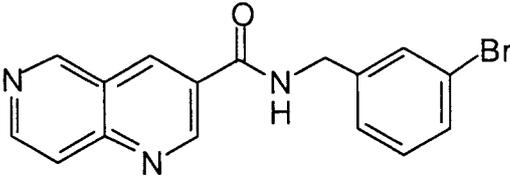
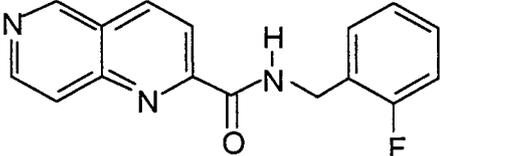
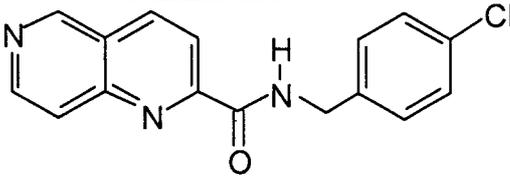
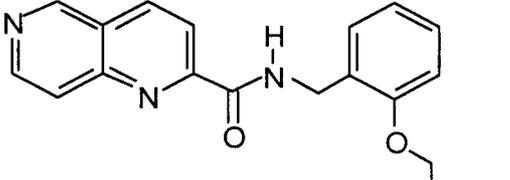
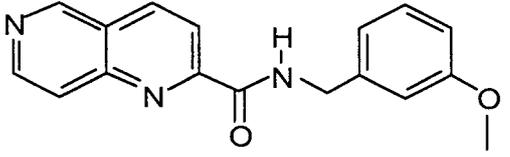
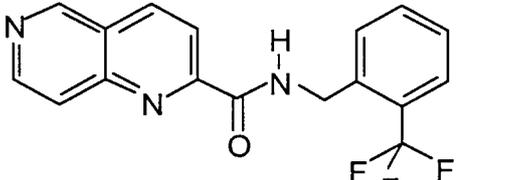
[0058] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R₅ C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit Amino und bevorzugter Methyl oder Ethyl, substituiert mit NH₂.

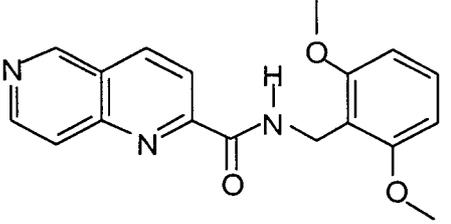
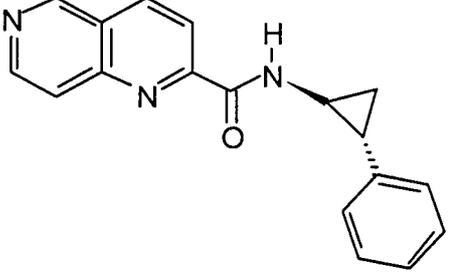
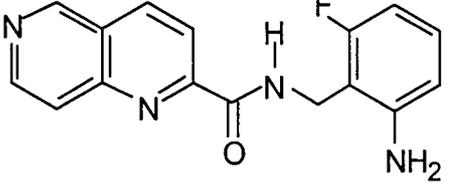
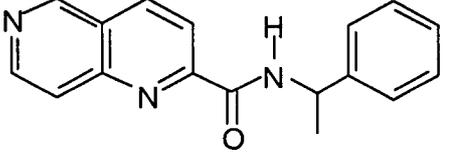
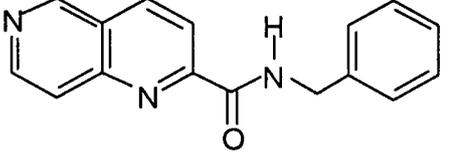
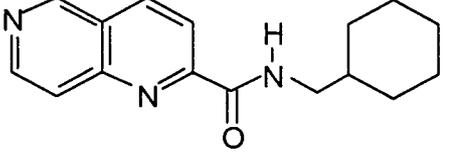
[0059] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R₅ C₁₋₄-Acyl und bevorzugter Ethanoyl.

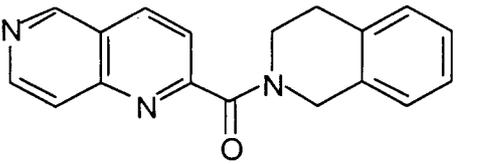
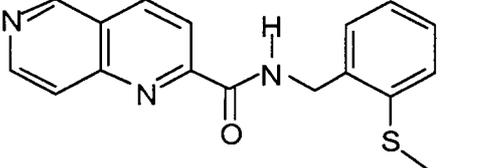
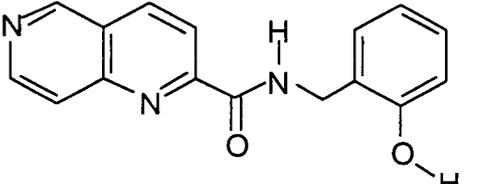
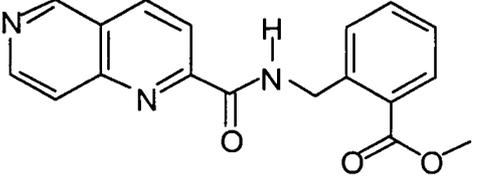
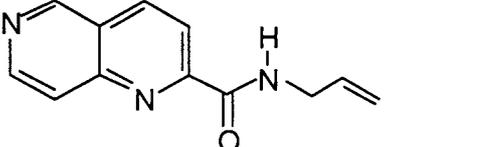
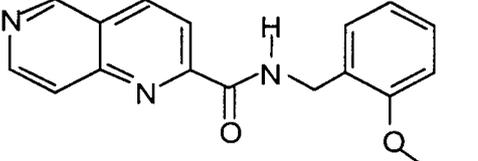
[0060] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R₅ C₁₋₄-Acyl, substituiert mit Amino und bevorzugter Ethanoyl, substituiert mit NH₂.

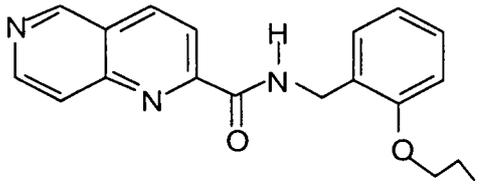
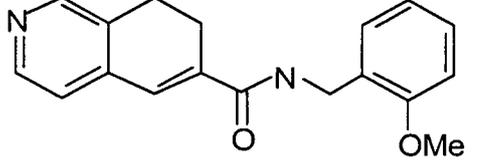
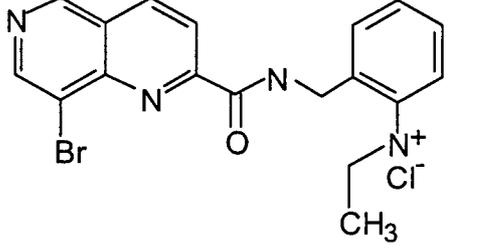
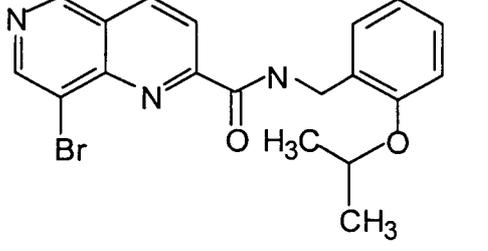
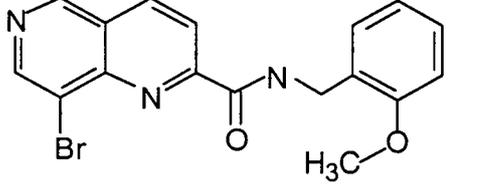
Bevorzugte Verbindungen der Erfindung umfassen diejenigen in Tabelle 1.
Tabelle 1

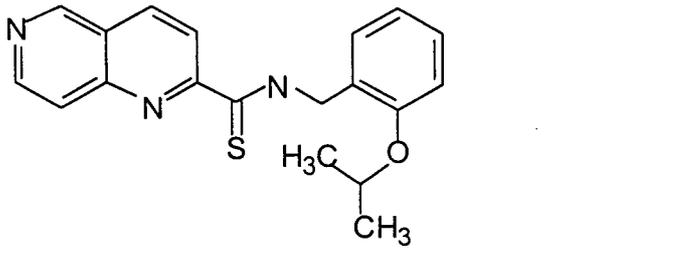
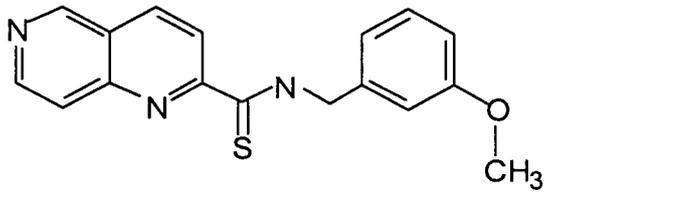
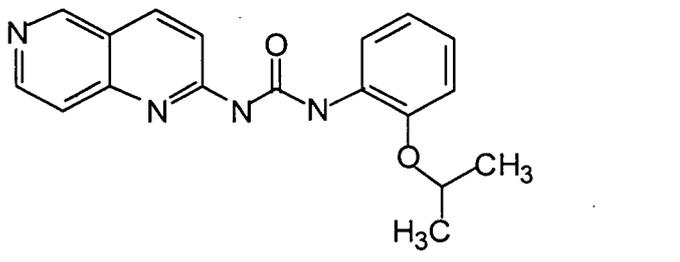
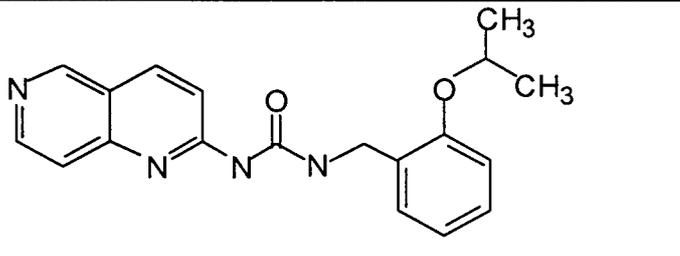
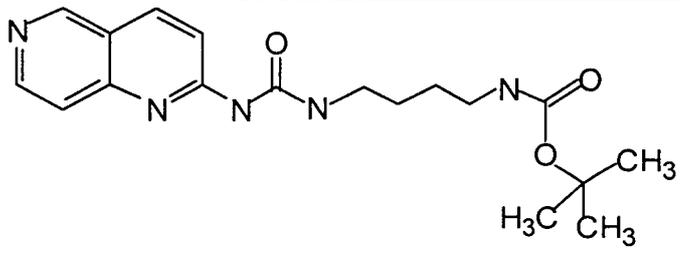
Nr.	Struktur	Name
#1		N-(2-Methylbenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid
#2		N-Benzyl-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid
#3		N-(4-Brombenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid
#4		N-(2-Chlorbenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid
#5		N-(2-Brombenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid

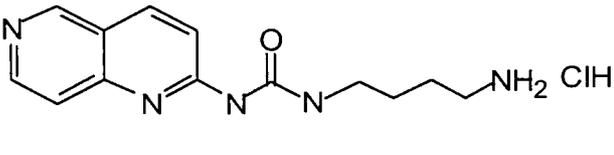
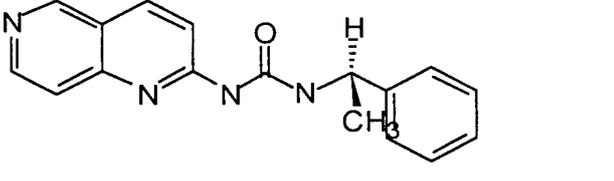
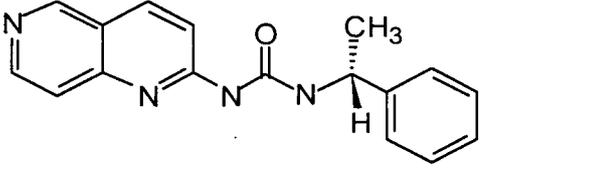
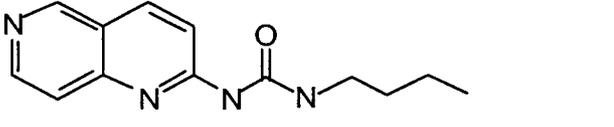
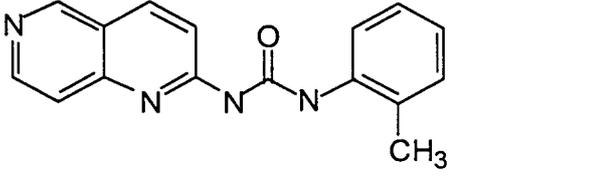
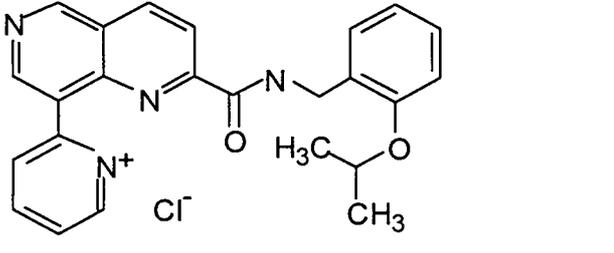
Nr.	Struktur	Name
#6		N-(3-Brombenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid
#7		N-(2-Fluorbenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid
#8		N-(4-Chlorbenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid
#9		N-(2-Ethyloxybenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid
#12		N-(3-Methoxybenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid
#13		N-(2-Trifluormethylbenzyl)-2-(1,6)Naphthyridincarboxamid

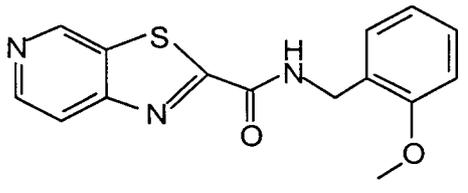
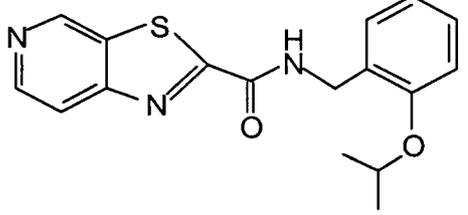
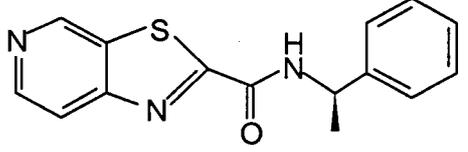
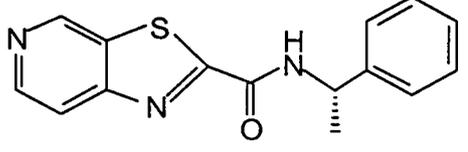
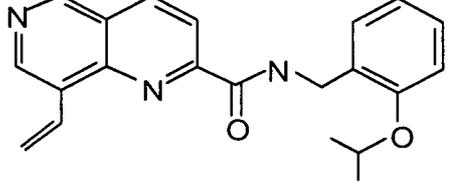
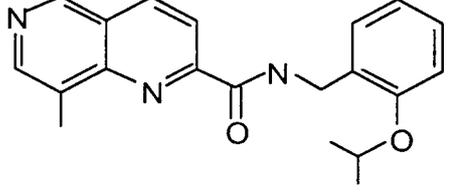
Nr.	Struktur	Name
#14		N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridin-carboxamid
#15		[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure(trans-2-phenylcyclopropyl)amid
#16		N-(2-Fluor-5-aminobenzyl)-2-(1,6)naphthyridin-carboxamid
#17		[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure(1-phenylethyl)amid
#18		[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure(pyridin-2-ylmethyl)amid
#19		[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäurecyclohexylmethylamid

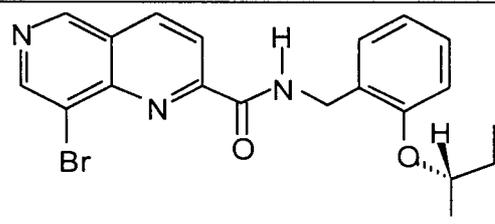
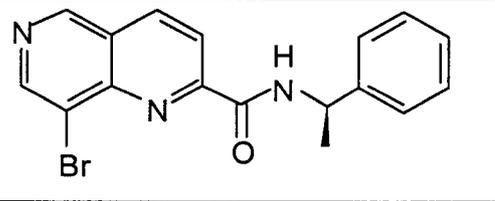
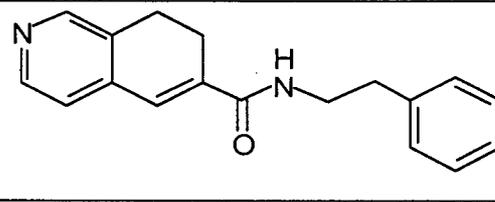
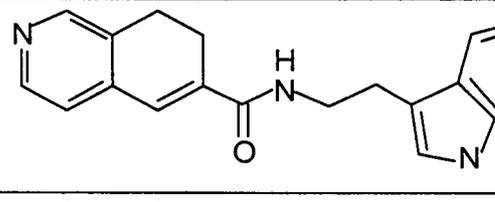
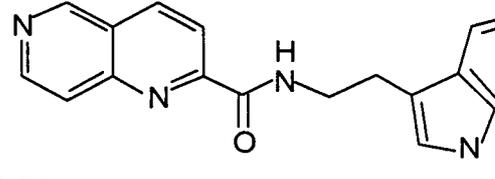
Nr.	Struktur	Name
#20		(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)- (1,6)naphthyridin-2-yl-methanon
#21		N-(2-Methylthiobenzyl)-2- (1,6)naphthyridincarboxamid
#22		N-(2-Hydroxybenzyl)-2- (1,6)naphthyridincarboxamid
#23		N-(2-Methoxycarbonylbenzyl)-2- (1,6)naphthyridincarboxamid
#24		(1,6)Naphthyridin-2-carbonsäureallylamid
#25		N-(2-Methoxybenzyl)-2- (1,6)naphthyridincarboxamid

Nr.	Struktur	Name
#26		N-(2--Propoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-2-carboxamid
#32		7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-2-methoxybenzylamid
#33		8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(2-N-ethylaminobenzylamin)
#34		8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(2-isopropoxybenzylamin)
#35		8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(2-methoxybenzylamin)

Nr.	Struktur	Name
#40		[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin
#41		[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-3-methoxybenzylamin
#46		1-(2-iso-Propoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff
#47		1-(2-iso-Propoxybenzyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff
#48		1-(N-boc-4-aminobutyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff

Nr.	Struktur	Name
#49		1-(4-Aminobutyl)-3-[1,6]Naphthyridin-2-yl-harnstoffhydrochlorid
#50		1-[(S)-α-Methylbenzyl]-3-[1,6]Naphthyridin-2-yl-harnstoff
#51		1-[(R)-α-Methylbenzyl]-3-[1,6]Naphthyridin-2-yl-harnstoff
#53		1-Butyl-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff
#56		1-(2-Methylphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff
#57		8-(2-Pyridyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(2-isopropoxybenzylamin)

Nr.	Struktur	Name
#59		Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-methoxybenzylamid
#60		Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamid
#61		Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure(1(R))-phenylethylamid
#62		Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure(1(S))-phenylethylamid
#63		8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin
#64		8-(Methyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin

Nr.	Struktur	Name
65		(S)-(+)-8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-sec-butoxybenzylamid
66		8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(1-phenylethyl)amid
67		7,8-Dihydro-isochinolin-6-carbonsäurephenethylamid
68		7,8-Dihydro-isochinolin-6-carbonsäure[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amid
69		[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure[2-(1h-Indol-3-yl)-Ethyl]-amid

Bevorzugtere Verbindungen dieser Erfindung umfassen:

Verbindung #2	N-Benzyl-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
Verbindung #4	N-(2-Chlorbenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
Verbindung #12	N-(3-Methoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
Verbindung #14	N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
Verbindung #19	[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-cyclohexylmethylamid,
Verbindung #24	(1,6)Naphthyridin-2-carbonsäureallylamid (PFC-029),
Verbindung #25	N-(2-Methoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
Verbindung #26	N-(2-Propoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-2-carboxamid,
Verbindung #28	[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[B]oxepin-5-yl)amid,

Verbindung #31	1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-2,3-(methylenedioxy)benzylamid,
Verbindung #32	7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-2'-methoxybenzylamid,
Verbindung #33	8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-N-ethylaminobenzylamin),
Verbindung #35	8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-methoxybenzylamin)
Verbindung #36	8-Chlor-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin),
Verbindung #40	[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
Verbindung #43	[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-methoxybenzylamid,
Verbindung #46	1-(2-iso-Propoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #47	1-(2-iso-Propoxybenzyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #51	1-[(R)- α -Methylbenzyl]-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #59	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-methoxybenzylamid,
Verbindung #60	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamid
Verbindung #61	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-(1(R)-phenylethyl)amid,
Verbindung #62	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-(1(S)-phenylethyl)amid,
Verbindung #63	8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamine,
Verbindung #64	8-(Methyl)[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
Verbindung #65	(S)-(+)-8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-sec-butoxybenzylamid,
Verbindung #66	8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(1-phenylethyl)amid,
Verbindung #67	7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-phenethylamid,
Verbindung #68	7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-[2-(1 H-indol-3-yl)ethylamid und
Verbindung #69	[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-[2-(1h-indol-3-yl)ethylamid

Besonders bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung umfassen:

Verbindung #26	N-(2-Propoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-2-carboxamid,
Verbindung #32	7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-2'-methoxybenzylamid,
Verbindung #33	8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-N-ethylaminobenzylamin),
Verbindung #36	8-Chlor-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin),
Verbindung #40	[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
Verbindung #43	[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-methoxybenzylamid,
Verbindung #46	1-(2-iso-Propoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #47	1-(2-iso-Propoxybenzyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #51	1-[(R)- α -Methylbenzyl]-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #59	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-methoxybenzylamid,
Verbindung #60	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamid,
Verbindung #61	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-(1(R)-phenylethyl)amid,
Verbindung #62	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-(1(S)-phenylethyl)amid,
Verbindung #63	8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
Verbindung #64	8-(Methyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
Verbindung #65	(S)-(+)-8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-secbutoxybenzylamid,
Verbindung #66	8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(1-phenylethyl)amid,
Verbindung #67	7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-phenethylamid,
Verbindung #68	7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-[2-(1H-indol-3-yl)-ethylamid und
Verbindung #69	[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl)amid.

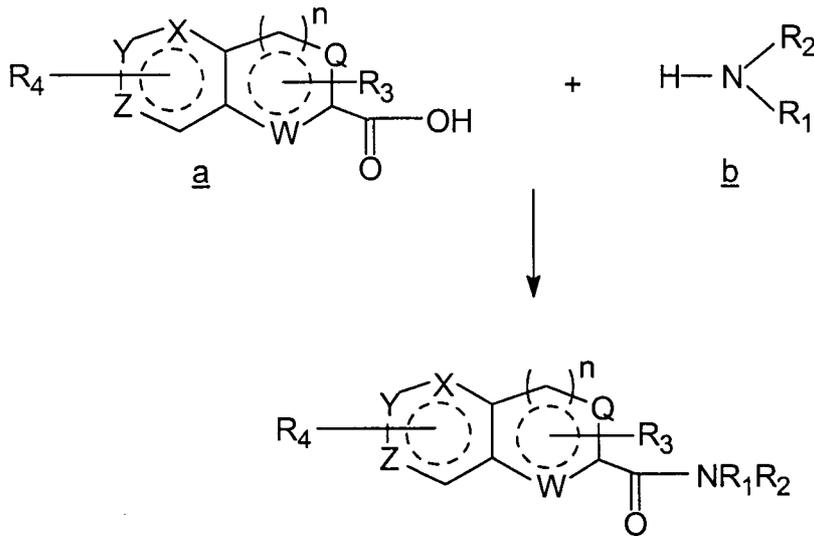
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfassen die Verbindungen dieser Erfindung

Verbindung #26	N-(2-Propoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-2-carboxamid,
Verbindung #32	7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-2'-methoxybenzylamid,
Verbindung #46	1-(2-iso-Propoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #59	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-methoxybenzylamid
Verbindung #60	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamid,
Verbindung #61	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-(1(R)-phenylethyl)amid,
Verbindung #62	Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-(1 (S)-phenylethyl)amid,
Verbindung #63	8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
Verbindung #64	8-(Methyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
Verbindung #66	8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(1-phenylethyl)amid,
Verbindung #67	7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-phenethylamid,
Verbindung #68	7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-[2-(1 H-indol-3-yl)ethylamid

[0061] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können unter Verwendung üblicher präparativer Schritte und Rückgewinnungsverfahren synthetisiert werden, die dem Fachmann der OrgArylschen Chemie bekannt sind. Ein bevorzugter Syntheseweg zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VI), wenn A 0 ist, betrifft die Kopplung eines Carbonsäurezwischenprodukts der Formel a mit einem Aminozwischenprodukt der Formel b von Schema 1. Die Reaktion wird unter Bedingungen, die für die Amidbindungsbildung geeignet sind, das heißt in Gegenwart eines geeigneten Kopplungsmittels, wie zum Beispiel EDC oder dCC stattfinden, um schließlich die Endverbindung der Formel (VI) zu ergeben. Die Reaktion ist in Schema 1 erläutert. Verbindungen der Formel (VI) mit A als 0 können zu Verbindungen der Formel (VI) mit A als S umgewandelt werden, indem sie mit Thionierungsmittel, wie zum Beispiel Lawessons Reagenz umgesetzt werden. Die Verwendung von Lawessons Reagenz ist aus dem Stand der Technik gut bekannt (siehe zum Beispiel Synthesis, 941 (1979); Tetrahedron, 35, 2433 (1979) und Tet. Lett., 21, 4061 (1980).

[0062] Ein bevorzugter Syntheseweg zur Herstellung bicyclischer Verbindungen mit der Formel (VII) betrifft die Kopplung eines bicyclischen Aminozwischenprodukts der Formel c mit einer Amidoeinheit d. Diese Reaktion ist in Schema 2 erläutert. Die Reaktion wird unter Bedingungen, die zur „Harnstoff“-Bindungsbildung geeignet sind in einem geeigneten Lösungsmittel stattfinden, um schließlich die Verbindungen der Formel (VII) zu ergeben. Die Einführung eines R₂-Substituenten auf dem Stickstoff kann unter Verwendung von Verfahren aus dem Stand der Technik durchgeführt werden. Die Harnstoffbindung der Verbindungen (VII) kann ebenfalls in einen Thioharnstoff umgewandelt werden, indem die Verbindungen mit Thionierungsmitteln, wie vorstehend erwähnt sind, umgewandelt werden.

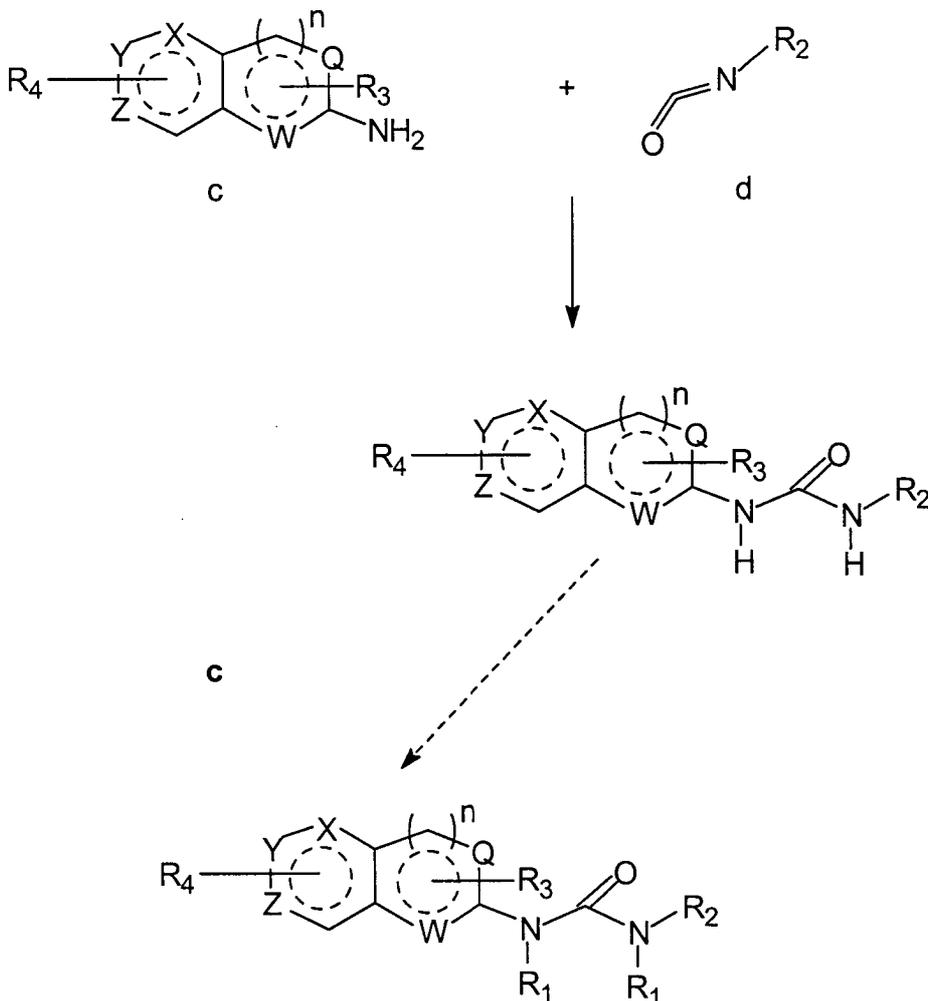
Schema 1



wobei X, Y, Z, R₁ bis R₄ und n wie vorstehend definiert sind.

[0063] Die Zwischenprodukte a, b und c können aus kommerziellen Quellen erhalten werden, wie zum Beispiel 2-Carboxy-[1,6]naphthyridin (Peakdale Fine Chemicals, Glossop, Derbyshire UK, PFC-027), 6,7-Dibrom-4-hydroxy-[1,5]naphthyridin-2-carbonsäure (Pomorski et al Rocz. Chem., 1974, 48(2): 321), 1,2,3,4-Tetrahydro-8-hydroxy-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure (Abe et al Tet. Lett., 1977, 9: 735). Oder die Zwischenprodukte a, b und c können alternativ dazu entsprechend einer etablierten Synthesetechnik hergestellt werden.

Schema 2



[0064] Die Verbindungen entsprechend Formel (VIII) Thiazol[5,4]pyridine können unter Verwendung etablierter Techniken aus der orgArylschen Chemie synthetisiert werden. Ein Syntheschema ist beispielsweise in Katner et al (1990) J. Heterocycl. Chem. 27(3): 563 beschrieben.

[0065] Es ist klar, dass während des Syntheseverlaufs bestimmte Substituenten einen Schutz und spätere Entschützung erfordern. Ist zum Beispiel R_3 oder R_4 Hydroxyl, so kann es notwendig sein, sie durch Umwandlung in Alkoxy oder einen Ester zu schützend und später zu entschützen. Schutzgruppen für andere Substituenten sind in Protective Groups in OrgArylc Synthesis, 2. Auflage, Greene und Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1991 beschrieben.

[0066] Dem Fachmann wird klar sein, dass die Verbindungen der Formel 1 in Abhängigkeit von den Substituenten eines oder mehrere chirale Zentren enthalten kann und daher in Form vieler verschiedener Isomere, optischer Isomere (das heißt Enantiomere) und deren Mischungen, einschließlich racemischer Mischungen vorkommen. Diese gesamten Isomere, Enantiomere und deren Mischungen, einschließlich racemische Mischungen, sind im Umfang der Erfindung enthalten.

[0067] Entsprechend den Verfahren der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen von Viren verabreicht. Dies betrifft insbesondere den HIV-Virus, von dem bekannt ist, dass er das verursachende Mittel in dem Acquired Immune Deficiency Syndrom (aIDS) ist. Andere mit den Verbindungen der Formel (1) gehemmten Viren umfassen, sind aber nicht beschränkt auf HSV-1 (Herpes Simplex Virus Typ 1), HSV-2 (Herpes Simplex Virus Typ 2), HBV (Hepatitis B Virus), HCV (Hepatitis C Virus), HPV (menschliches Papilloma Virus), Influenza A, Influenza B, RSV (respiratorisches synzytiales Virus), RV (Rhinovirus), AV (Adenovirus), Parainfluenzavirus und Cytomegalovirus (CMV).

[0068] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen des HIV-Virus verabreicht.

[0069] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen des Hepatitis B-Virus verabreicht.

[0070] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen des Hepatitis C-Virus verabreicht.

[0071] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen von HSV-1 (Herpes Simplex Virus Typ 1) oder HSV-2 (Herpes Simplex Typ 2) verabreicht.

[0072] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen von Influenza A verabreicht.

[0073] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen von Influenza B verabreicht.

[0074] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen von RSV (cespiratorisches synzytiales Virus) verabreicht.

[0075] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen von RV (Rhinovirus) verabreicht.

[0076] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen von AV (Adenovirus) verabreicht.

[0077] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (1) einem Säuger zur Hemmung der Replikation oder zur Verringerung zellschädigender Wirkungen des Parainfluenzavirus verabreicht.

[0078] Weiterhin wechselwirken die Verbindungen der Formel (1) mit dem Kernfaktor κ B (NF κ B) Signaltransduktionsweg. Folglich können die Verbindungen der Formel (1) nicht zur Behandlung von Zuständen verwendet werden, die durch den Tumornekrosefaktor (TNF α) oder anderen Zytokinen unter der Transkriptionskontrolle von NF κ B vermittelt werden. Die Zustände umfassen akute und chronische Entzündungskrankheiten, wie zum Beispiel rheumatische Arthritis, Osteoarthritis, Krohn's Krankheit, Dickdarmentzündung und septischer Schock.

[0079] Zusätzlich kann eine wirksame Dosis von Verbindungen der Formel (1) und pharmazeutisch verträglicher Salze, die in der Lage sind die Virusreplikation zu hemmen in Kombination mit einem zweiten antiviralen Mittel verwendet werden, das aus der Gruppe, bestehend aus Lamivudinem Hydroxymethyl-4-(cytosin-1'-yl)-1,3-oxathiolan, FTC, AZT, d4T, Nevirapin, DMP-226, Nelfinavir, Indinavir, Delavirdin, 9-[(2-Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]guanin, 2-Amino-9-[(2-hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]adenin, MKC-442, 1592U89 (Abacavir), 141W94, MK-639, Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, TIBO, HEPT, BHAP, α -APA, TSAO,

Calanoliden, L-697,661, 2',3'-Dideoxycytidin (ddC), 2',3'-Dideoxyadenosin, 2',3'-Dideoxyinosin (ddI), 3'-Deoxythymidin, 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydrothymidin und 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydrocytidin und Ribavirin, acyclische Nukleoside, wie zum Beispiel Acyclovir, Ganciclovir, Interferone, wie zum Beispiel alpha-, beta- und gamma-Interferon, Glucuronation-Inhibitoren, wie zum Beispiel Probenecid, Nukleosidtransportinhibitoren, wie zum Beispiel Dipyridamol, Immunmodulatoren, wie zum Beispiel Interleukin II (1L2) und der Granulozytmakrophagenkolonie-Stimulierungsfaktor (GM-CSF), Erythropoietin, Ampligen, Thymomodulin, Thymopentin, Foscarnet, Glykosylierungsinhibitoren, wie zum Beispiel 2-Desoxy-D-Glucose, Castanospermin, 1-Desoxynojirimycin, und Inhibitoren der HIV-Bindung an CD4-Rezeptoren, wie zum Beispiel lösliches CD4, CD4-Fragmente, CD4-Hybridmoleküle und Inhibitoren der HIV-Aspartylprotease, wie zum Beispiel L-735,524 ausgewählt ist.

[0080] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls antivirale Zusammensetzungen zur Verfügung, die einen pharmazeutische verträglichen Träger oder Adjuvans und eine Menge einer Verbindung der Formel (1) umfassen, die wirksam ist, die Virusreplikation in einem Säuger zu hemmen. Der Anteil jedes Trägers, Verdünnungsmittels oder Adjuvans wird durch die Löslichkeit und chemische Natur der Verbindung und den Weg der Verabreichung entsprechend dem pharmazeutischen Standard in der Praxis bestimmt.

[0081] Die Zusammensetzungen zur Hemmung der Virusreplikation umfassen diejenigen, die für orale, rektale, nasale, topische (einschließlich buccal und sublingual), vaginale oder parenterale (einschließlich intramuskulär, subkutan und intravenös) Verabreichung geeignet sind, oder eine zur Verabreichung durch Inhalation oder Einblasung geeignete Form aufweisen. Die Formulierungen können in geeigneter Weise in einzelnen Dosierungseinheiten vorliegen und sie können durch beliebige Verfahren hergestellt werden, die aus dem Stand der pharmazeutischen Technik bekannt sind. Alle Verfahren umfassen den Schritt, bei dem die aktive Verbindung mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beiden in Verbindung gebracht wird und dann bei Bedarf das Produkt in die gewünschte Formulierung verarbeitet wird.

[0082] Die therapeutischen und prophylaktischen Verfahren dieser Erfindung umfassen den Schritt des Behandeln von Patienten auf eine pharmazeutisch verträgliche Art mit diesen Verbindungen oder Zusammensetzungen. Solche Zusammensetzungen können in der Form von Tabletten, Kapseln, Kapletten, Pulver, Granulate, Pastillen, Zäpfchen, Pulver zur Wiederherstellung oder Flüssigpräparate, wie zum Beispiel orale oder sterile parenterale Lösungen oder Suspensionen sein.

[0083] Verbindungen von Formel (VIII), wobei A 0 ist, können ebenfalls über ein intraokulares Implantat zur Behandlung von Netzhautentzündung, als Ergebnis einer CMV-Infektion, verabreicht werden. Insbesondere können diese Verbindungen in ein auf einem Polymer basierendes Implantat eingebettet werden, wobei sie über eine ausgedehnte Zeitdauer in das Auge abgegeben werden.

[0084] Damit eine konsistente Verabreichung erhalten wird, ist es bevorzugt, dass die Erfindung in Einheitsdosierungsform vorliegt. Die Darreichungsformen der Einheitsdosierung für die orale Verabreichung können Tabletten und Kapseln sein und sie können herkömmliche Arzneimittelträger enthalten. Zum Beispiel Bindemittel, wie zum Beispiel Akazin, Gelatin, Sorbitol oder Polyvinylpyrrolidon, Füllstoffe, wie zum Beispiel Lactose, Zucker, Malsstärke, Calciumphosphat, Sorbitol oder Glycin, Tablettengleitmittel, wie zum Beispiel Magnesiumstearat, Abbaumittel, wie zum Beispiel Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglycolat oder mikrokristalline Zellulose, oder pharmazeutisch verträgliche Benetzungsmittel, wie zum Beispiel Natriumlaurylsulfat.

[0085] Die Verbindungen können parenteral injiziert werden, wobei dies intramuskulär, intravenös oder subkutan sein kann. Zur parenteralen Verabreichung kann die Verbindung in Form steriler Lösungen verwendet werden, die andere gelöste Stoffe enthält, wie zum Beispiel ausreichend Salzlösung oder Glucose, um die Lösung isotonisch zu machen. Die Menge des parenteral verabreichten aktiven Bestandteils wird näherungsweise 0,01 bis 250 mg/kg/Tag, vorzugsweise ungefähr 1 bis 10 mg/kg/Tag und bevorzugter ungefähr 0,5 bis 30 mg/kg/Tag und besonders bevorzugt ungefähr 1–20 mg/kg/Tag betragen.

[0086] Die Verbindungen können oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Granulaten verabreicht werden, die geeignete Arzneimittelträger, wie zum Beispiel Stärke, Lactose, weißen Zucker und dergleichen enthalten. Die Verbindungen können oral in Form von Lösungen verabreicht werden, die Farbstoffe und/oder Geschmacksmittel enthalten können. Die Verbindungen können ebenfalls sublingual auf tracheale Weise oder in Form von Pastillen verabreicht werden, in denen jeder aktiver Bestandteil mit Zucker oder Malssirup, Geschmacksmittel und Farbstoffen gemischt wird und dann ausreichend dehydriert wird, um die Mischung für das Pressen in feste Form geeignet zu machen. Die Menge des oral verabreichten aktiven Bestandteils wird von der Bioverfügbarkeit der spezifischen Verbindung abhängen. Die festen oralen Zusammensetzungen können durch herkömmliche Misch-, Füll-, Tablettenherstellungsverfahren und dergleichen hergestellt werden. Es können wiederholt Mischarbeitsgänge verwendet werden, um das aktive Mittel in diesen Zusammensetzungen, die große Mengen an Füllstoffen verwenden, zu verteilen. Solche Arbeitsgänge sind natürlich übliche aus dem Stand der Technik. Die Tabletten können entsprechend aus der normalen pharmazeutischen Praxis gut bekannten Verfahren beschichtet werden, insbesondere mit einer eindringenden Beschichtung.

[0087] Orale flüssige Präparate können in Form von Emulsionen, Sirups oder Elixiren sein oder sie können als trockenes Produkt zur Wiederherstellung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Ver-

wendung vorliegen. Solche flüssigen Präparate können bestimmte übliche Zusatzstoffe enthalten oder auch nicht. Zum Beispiel Suspensionsmittel, wie zum Beispiel Sorbitol, Sirup, Methylzellulose, Gelatine, Hydroxyethylzellulose, Carboxymethylzellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte essbare Fette, Emulgatoren, wie zum Beispiel Sorbitmonooleat oder Akazin, nichtwässrige Vehikel (die essbare Öle umfassen können), wie zum Beispiel Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester, die aus der Gruppe, bestehend aus Glycerin, Propylenglycol, Ethylenglycol und Ethylalkohol ausgewählt sind, Konservierungsmittel, wie zum Beispiel Methyl-para-hydroxybenzoat, Ethyl-para-hydroxybenzoat, n-Propyl-parahydroxybenzoat oder n-Butyl-parahydroxybenzoat der Sorbinsäure und auf Wunsch übliche Geschmacksmittel und Farbstoffe.

[0088] Für die parenterale Verabreichung können flüssige Einheitsdosierungsformen unter Verwendung des Peptids und eines sterilen Vehikels hergestellt werden und, in Abhängigkeit von der angewandten Konzentration, kann es entweder suspendiert oder in dem Vehikel gelöst sein. Sobald die Verbindung in Lösung ist, kann sie injiziert werden bevor sie in ein geeignetes Fläschchen oder Ampulle gefüllt wird, Filtersterilisiert und anschließend der Träger oder die Verpackung zur Lagerung abgedichtet werden. Vor der Verwendung kann ein Adjuvans, wie zum Beispiel ein lokales Betäubungsmittel, ein Konservierungsstoff oder ein Puffermittel in dem Vehikel gelöst werden. Die Stabilität der pharmazeutischen Zusammensetzung kann durch Einfrieren der Zusammensetzung nach Befüllen des Fläschchens und Entfernen des Wassers unter Vakuum (zum Beispiel Gefriertrocknung der Zusammensetzung) verbessert werden. Parenterale Suspensionen können im wesentlichen auf die gleiche Art hergestellt werden, abgesehen davon, dass das Peptid eher in dem Vehikel suspendiert als gelöst sein sollte, und ferner ist die Sterilisierung nicht durch Filtration erreichbar. Die Verbindung kann jedoch sterilisiert werden, indem sie Ethylendioxid ausgesetzt wird, bevor sie in das sterile Vehikel suspendiert wird. Ein grenzflächenaktives Mittel oder eine benetzende Lösung kann vorteilhafterweise in der Zusammensetzung enthalten sein, um die einheitliche Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

[0089] Für die topische Verabreichung auf die Epidermis können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Salben, Cremes oder Lotionen oder als ein transdermales Pflaster formuliert werden. Salben und Cremes können zum Beispiel mit einer wässrigen oder öligen Grundlage unter Zugabe eines geeigneten Verdickungsmittels und/oder Geliermittels formuliert sein. Lotionen können mit einer wässrigen oder öligen Grundlage formuliert sein und werden im allgemeinen ebenfalls einen oder mehrere Emulgatoren, Stabilisierungsmittel, Dispersionsmittel, Suspensionsmittel, Verdickungsmittel oder Farbstoffe enthalten.

[0090] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung umfassen eine die Virusreplikation hemmende Menge einer Verbindung der Formel (1) und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel oder Adjuvans. Sie enthalten typischerweise von ungefähr 0,1 Gewichts-% bis ungefähr 99 Gewichts-% und vorzugsweise von ungefähr 10 Gewichts-% bis ungefähr 60 Gewichts-% einer aktiven Verbindung, in Abhängigkeit des angewandten Verabreichungsverfahrens.

[0091] Eine die Virusreplikation hemmende Menge, ist die Menge der aktiven Verbindung, die erforderlich ist, um das Fortschreiten der Virusreplikation zu verlangsamen oder die virale Belastung, die ansonsten ohne Verabreichung der Verbindung auftreten würde, zu verringern. Oder es ist eine Menge der aktiven Verbindung, die erforderlich ist, um das Fortschreiten zu verlangsamen oder die Intensität von Symptomen zu verringern, die aus der Virusinfektion oder deren Eliminierung folgen.

[0092] Die Virus-hemmende Aktivität von Verbindungen der Erfindung kann entsprechend dem Plaqueverringersassay für CMV oder anderen Standardassays, die genau in den Beispielen beschrieben sind, für andere Viren bestimmt werden. Unter diesen speziellen Bedingungen wird eine Verbindung mit einer anti-CMV-Aktivität einen IC₅₀ von näherungsweise 50 µg/ml oder weniger, vorzugsweise von 25 µg/ml oder weniger, bevorzugter von 10 µg/ml oder weniger und besonders bevorzugt von weniger als 1 µg/ml zeigen. Die Ärzte werden die geeignetste Dosierung der vorliegenden therapeutischen Mittel bestimmen. Die Dosierungen werden mit der Art der Verabreichung und besonders mit der gewählten Verbindung variieren. Außerdem kann die Dosierung mit dem speziellen Patienten, der behandelt wird, variieren. Die Dosierung der in der Behandlung verwendeten Verbindung wird in Abhängigkeit von der viralen Belastung, dem Gewicht des Patienten, der relativen Wirksamkeit der Verbindung und dem Urteil des behandelnden Arztes variieren. Eine solche Therapie kann sich über mehrere Wochen oder Monate in unterbrochener Weise oder mit Unterbrechungen erstrecken.

[0093] Zum weiteren Verständnis der vorliegenden Erfindung werden die folgenden nicht einschränkenden Beispiele zur Verfügung gestellt.

BEISPIEL 1 Synthese

Verbindung #1

N-(2-Methylbenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0094] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem THF (5 ml) wurde bei 0°C Triethylamin (44 ml, 0,316 mmol) zugegeben. Nach 5 Min wurde Isopropylchlor-

formiat (0,316 ml, 1 M Lösung in Toluol, 0,163 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei 0°C 20 Min gerührt, dann wurde 2-Methylbenzylamin (53,46 ml, 0,43 mmol) der Mischung bei 0°C zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur aufwärmen, rührte sie bei Raumtemperatur während 5 h und verdünnte sie dann in CH₂Cl₂ (100 ml). Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und eingengt, wobei sich die Rohmischung ergab. Die Chromatographie des Rohprodukts (Hex : EtOAc = 1 : 1 gegen reines EtOAc) erbrachte das gewünschte Produkt als weißen Festkörper. (29,8 mg, 37%): Smp. 120–121°C.

Verbindung #2 N-Benzyl-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0095] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), Benzylamin (45 mg, 0,42 mmol) in wasserfreiem THF (5 ml) wurde bei 0°C 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (60,6 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die Mischung bei Raumtemperatur rühren. Nach 20 Min wurde DMF (2 ml) der Reaktionsmischung zugegeben und man ließ die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (100 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und eingengt, wobei sich die Rohmischung ergab. Die Chromatographie des Rohprodukts (Hex : EtOAc = 1 : 1 gegen reines EtOAc) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (97 mg, 99%): Smp. 113–115°C.

Verbindung #3

N-(2-Brombenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0096] Zu einer rührenden Mischung von 4-Brombenzylaminhydrochlorid (97,8 mg, 98%, 0,431 mmol), in wasserfreiem DMF (5 ml) wurde Triethylamin (60,1 µl, 0,431 mmol) zugegeben. Nach 5 Min wurden nacheinander 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (60,6 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und man stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (100 ml) wieder gelöst. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und man stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (100 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und eingengt, woraus sich die Rohmischung ergab. Die Chromatographie des Rohprodukts (Hex : EtOAc = 1 : 1 gegen reines EtOAc) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (97 mg, 99%): Smp. 149–150°C.

Verbindung #4

N-(2-Chlorbenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0097] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (5 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 2-Chlorbenzylamin (54,7 µl, 95 %, 0,43 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (60,6 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und man stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (100 ml) wieder gelöst. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und man stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (100 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und eingengt, woraus sich die Rohmischung ergab. Die Chromatographie des Rohprodukts (Hex : EtOAc = 1 : 1 gegen reines EtOAc) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (83 mg, 97%): Smp. 120–121°C.

Verbindung #5

N-(2-Brombenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0098] Zu einer rührenden Mischung von 2-Brombenzylaminhydrochlorid (80,7 mg, 95%, 0,345 mmol) in wasserfreiem DMF (5 ml) wurde Triethylamin (51,8 µl, 0,345 mmol) zugegeben. Nach 5 Min wurden nacheinander

2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (40 mg, 0,229 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (34,2 mg, 0,253 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (48,5 mg, 0,253 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung während 4 h bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (100 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und eingeengt, woraus sich die Rohmischung ergab. Die Chromatographie des Rohprodukts (Hex : EtOAc = 1 : 1 gegen reines EtOAc) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (70 mg, 89%): Smp. 129–130 °C.

Verbindung #6

N-(3-Brombenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0099] Zu einer rührenden Mischung von 3-Brombenzylaminhydrochlorid (77,5 mg, 0,345 mmol) in wasserfreiem DMF (5 ml) wurde Triethylamin (51,8 μl , 0,345 mmol) zugegeben. Nach 5 Min wurden nacheinander 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (40 mg, 0,229 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (34,2 mg, 0,253 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (48,5 mg, 0,253 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (100 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und eingeengt, woraus sich die Rohmischung ergab. Die Chromatographie des Rohprodukts (Hex : EtOAc = 1 : 1 gegen reines EtOAc) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (64 mg, 81%): Smp. 112–113 °C.

Verbindung #7

N-(2-Fluorbenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0100] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (6,3 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 2-Fluorbenzylamin (51,0 μl , 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (50 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt, woraus sich die Rohmischung ergab. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rohprodukts (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (79,2 mg, 98%): Smp. 110–111 °C.

Verbindung #8

N-(4-Chlorbenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0101] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (6,3 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 4-Chlorbenzylamin (53,5 μl , 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (50 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt, woraus sich die Rohmischung ergab. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rohprodukts (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (80,3 mg, 94%): Smp. 110–111 °C.

Verbindung #9

N-(2-Ethoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0102] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (6,3 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 2-Ethoxybenzylamin (64,9 μl , 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur

ratur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (50 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt, woraus sich die Rohmischung ergab. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rohprodukts (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (85,0 mg, 96%): Smp. 79–80°C.

Verbindung #10

[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäureindan-1-yl-amid

[0103] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (6,3 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 1-Aminoindan (56,0 μl , 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung während über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (50 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt, woraus sich die Rohmischung ergab. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rohprodukts (50 Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (80,1 mg, 96%): Smp. 156–157°C.

Verbindung #11

[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amid

[0104] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (6,3 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthylamin (63,0 μl , 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (50 ml) wieder gelöst. Die organische Schicht wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt, woraus sich die Rohmischung ergab. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rohprodukts (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (87,0 mg, 100%): Smp. 164–165°C.

Verbindung #12

N-(3-Methoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0105] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 3-Methoxybenzylamin (56,6 μl , 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50 Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als klares Öl (79,1 mg, 94%).

Verbindung #13

N-(2-Trifluormethylbenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0106] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 2-(Trifluormethyl)benzylamin (61,6 μl , 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (90,9 mg, 96%): Smp. 125–127°C.

Verbindung #14

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0107] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 2,6-Dimethoxybenzylamin (75,0 mg, 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (90,6 mg, 98%): Smp. 169–171°C.

Verbindung #15

[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(trans-2-phenylcyclopropyl)-amid

[0108] Zu einer rührenden Mischung von trans-2-Phenylcyclopropylaminhydrochlorid (75,3 mg, 0,431) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (60,0 µl, 0,431 mmol) zugegeben. Nach 5 Minuten wurden nacheinander 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (79,2 mg, 95%): Smp. 123–124°C.

Verbindung #16

N-(2-Amino-6-fluorbenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0109] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 2-Amino-6-fluorbenzylamin (60,0 µl) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (80,0 mg, 94%): Smp: 165 (dec.)

Verbindung #17

[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(1-phenylethyl)amid

[0110] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 1-Phenylethylamin (56,1 µl, 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als klares Öl (78,7 mg, 99%).

Verbindung #18

[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)amid

[0111] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 2-(Aminomethyl)pyridin (45,3 µl, 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50 Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als einen hellbraunen Festkörper (78,7 mg, 99 %): Smp. 123–125°C.

Verbindung #19

[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-cyclohexylmethamid

[0112] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), Cyclohexanmethylamin (57,2 µl, 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (74,9 mg, 97 %): Smp. 62–63°C.

Verbindung #20

(3,4-Dihydro-1h-Isochinolin-2-yl)-[1,6]naphthyridin-2-yl-methanon

[0113] Zu einer rührenden Mischung von 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol), 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (55,6 µl, 0,431 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und stellte fest, dass sie klar war. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (79,1 mg, 95%): Smp. 98–100°C.

Verbindung #21

N-(2-Methylthiobenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid

[0114] Zu einer rührenden Mischung von 2-Methylsulfanylbenzylaminhydrochlorid (81,7 mg, 0,431) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde Triethylamin (60,0 µl, 0,431 mmol) zugegeben. Nach 5 Minuten wurden nacheinander 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (50 mg, 0,287 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,7 mg, 0,316 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (61,8 mg, 0,316 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50% Hexan/Ethylacetat gegen 100% Ethylacetat) ergab das gewünschte Produkt als hellbraunen Festkörper (88,2 mg, 99%): Smp. 102–103°C.

Verbindung #32

7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-2'-methoxybenzylamid
Schritt 1

[0115] Chromtrioxid (15,50, 173,10 mmol) wurde auf einmal einer Lösung aus Pyridin (28 mg, 346,20 mmol) in Dichlormethan (175 ml) bei 0°C zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt und man ließ die Mischung während 30 Min rühren. Zu dieser Lösung wurde dann eine Lösung des Alkohols (Cheng, C, Y.; Hsin, L. W.; Liou, J. P. Tetrahedron, 1996, 52, 10935) (3,851 g, 25,85 mmol) in Dichlormethan (15 ml) zugegeben. Dann wurde die Mischung bei Raumtemperatur während 2 h gerührt und die Lösung dekantiert, dann wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt, wobei mit 2% McOH in CH₂Cl₂ eluiert wurde. Das gewünschte Produkt wurde als ein hellgelber Festkörper (2,662 g, 70%) erhalten.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8,69 (s, 1H, H-1), 8,64 (d, 1H, H-2, J = 7,1 Hz), 7,78 (d, 1H, H-4, J = 7,1 Hz), 2,99 (t, 2H, H-6, J = 6,2 Hz), 2,73 (t, 2H, N-8, J = 6,3 Hz), 2,21 (t, 2H, H-7, J = 6,2 Hz).

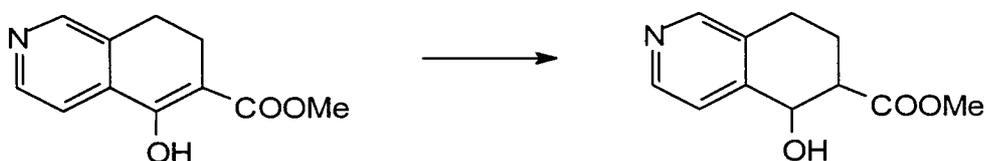
Schritt 2



[0116] LiHMDS in THF (1 M, 11,0 ml, 1 mmol) wurde zu einer als (Lithium-1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan) bezeichneten Lösung des Ketons (115 mg, 0,78 mmol) in THF (3 ml) bei -78°C zugegeben. Nach 15 Min bei dieser Temperatur wurde Methylcyanoformiat (0,3 ml, 3,9 mmol) zugegeben und man ließ die Mischung über Nacht rühren. Die Reaktion wurde dann mit gesättigtem Ammoniumchlorid gequencht und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen (Na_2SO_4) wurde der Rückstand mit kaltem Ethylacetat pulverisiert, wobei sich die gewünschte Verbindung ergab. (75 mg, 47%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11,81 (s, 1H, OH), 8,63 (d, 1H, H-3, $J = 5,9$ Hz), 8,58 (s, 1H, H-1), 8,16 (d, 1H, H-4, $J = 5,9$ Hz), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 3,05 (t, 2H, H-8, $J = 7,8$ Hz), 2,74 (t, 2H, H-7, $J = 8,5$ Hz).

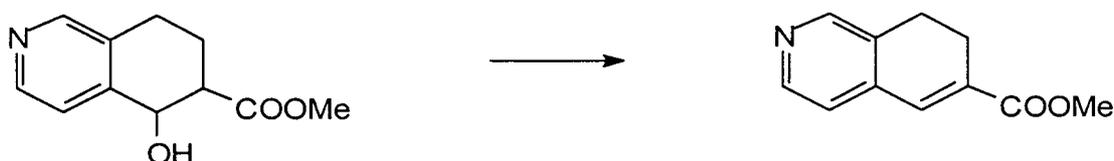
Schritt 3



[0117] Eine Lösung des Enols von Schritt 2 (350 mg, 1,71 mmol) in Methanol (10 ml) wurde in Gegenwart von Palladium auf Kohle (10%, 350 mg) unter Wasserstoffatmosphäre während 1 h gerührt. Dann wurde der Katalysator durch Filtration durch Celite entfernt und das Filtrat wurde bis zur Trockene eingengt, woraus sich die gewünschte Verbindung als ein weißer Festkörper ergab. (350 mg, 100%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 8,72 (s, 1H, H-1), 8,67 (d, 1H, N-3, $J = 5,8$ Hz), 7,90 (d, 1H, H-4, $J = 5,8$ Hz), 6,6 (br, 1H, OH), 5,02 (d, 1H, H-5, $J = 4,3$ Hz), 3,63 (s, 3H, OCH_3), 3,0 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

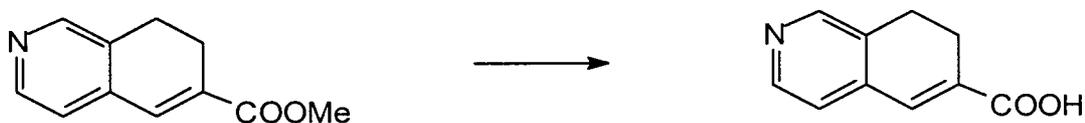
Schritt 4



[0118] Methansulfonylchlorid (0,18 ml, 2,37 mmol) wurde zu einer Lösung des Alkohols von Schritt 3 (350 mg, 1,69 mmol) und Triethylamin (0,35 ml, 2,54 mmol) in Dichlormethan (10 ml) bei 0°C gegeben. Dann wurde die Mischung während 2 h bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung wurde dann mit Wasser, NaHCO_3 gewaschen und unter Verwendung von Na_2SO_4 getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Dichlorethan (5 ml) aufgenommen und mit DBU (1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en) (0,5 ml) behandelt. Die Lösung wurde während 2 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt (1% MeOH in CH_2Cl_2), woraus sich die gewünschte Verbindung ergab (159 mg, 50% von Alkohol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,46 (d, 1H, H-3, $J = 4,4$ Hz), 8,44 (s, 1H, H-1), 7,44 (s, 1H, H-5), 7,06 (d, 1H, N-4, $J = 4,4$ Hz), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 2,87 (t, 2H, N-8, $J = 8,0$ Hz), 2,69 (t, 2H, N-7, $J = 8,0$ Hz).

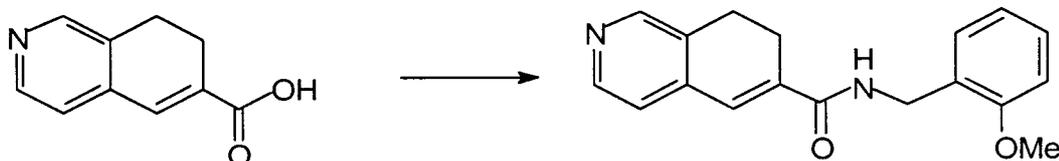
Schritt 5



[0119] NaOH (1 N, 1,3 ml, 1,3 mmol) wurde zu einer Lösung des Esters von Schritt 4 (159 mg, 0,84 mmol) in Dioxan (3 ml) bei Raumtemperatur gegeben. Nach 3 h wurde die Mischung auf ungefähr 1 ml eingengt und

HCl (6 N) wurde sorgfältig der eiskalten Lösung zugegeben, bis ein pH-Wert von 5 erreicht war. Der resultierende Niederschlag wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. (92 mg, 62%)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 8,42 (m, 2H, N-1 und H-3), 7,45 (s, 1H, H-5), 7,31 (d, 1H, N-4, $J = 4,9$ Hz), 2,82 (t, 2H, H-8, $J = 8,2$ Hz), 2,53 (t, 2H, H-7, $J = 7,5$ Hz).

Schritt 6

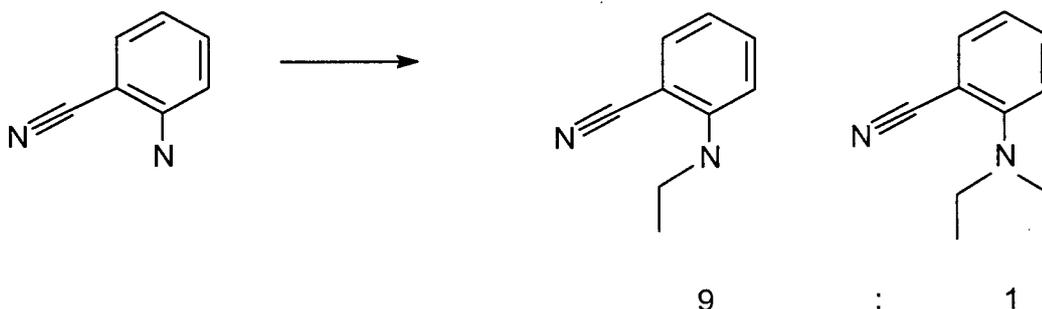


[0120] Eine Lösung der Säure von Schritt 5 (60 mg, 0,34 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (79 mg, 0,41 mmol) und HOBT (1-Hydroxybenzotriazolhydrat) (55 mg, 0,41 mmol) 2-Methoxybenzylamin (54 μl , 0,41 mmol) in DMF (1 ml) wurde bei Raumtemperatur während 24 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt, wobei mit 50–100 EtAc in Hexan eluiert wurde. Das gewünschte Produkt wurde als ein weißer Festkörper erhalten (80 mg, 79%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,45 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,41 (s, 1H, H-1), 7,31 (m, 2H), 7,10 (s, 1H, H-5), 7,03 (d, 1H, N-4, $J = 4,8$ Hz), 6,94 (br, 1H, NH), 4,59 (d, 2H, CH_2 , $J = 5,8$ Hz), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 2,88 (t, 2H, H-8, $J = 8,0$ Hz), 2,64 (t, 2H, H-7, $J = 8,3$ Hz).

Verbindung #33

8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-N-ethylaminobenzylamin
Schritt 1



[0121] Eine Lösung von Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (7,6 ml, 1 M in Tetrahydrofuran) wird zu einer kalten (0°C) Lösung aus 2-Aminobenzonitril (1 g, 8,5 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) und DMF (2 ml) gegeben. Die resultierende Lösung wird während 30 Minuten gerührt, dann wird Iodethan (0,68 ml, 8,5 mmol) tropfweise zugegeben. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht. Dann wird die Reaktionsmischung mit gesättigter NH_4Cl gequench, eingedampft, mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit Wasser gewaschen, die Lauge und die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Die resultierende Flüssigkeit wurde auf Siliziumdioxidgel chromatographiert (30% EtOAc-Hex), woraus sich die Titelverbindung in einem Verhältnis von mono- zu bisalkylierten nicht trennbaren Verbindungen mit 9 : 1 ergab.

N-Ethyl-2-aminobenzonitril:

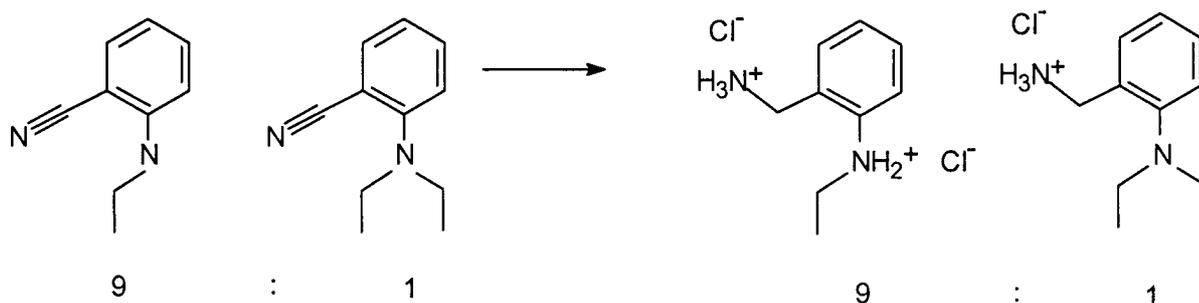
[0122] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,41–7,33 (m, 2H, Ph), 6,68–6,65 (m, 2H, Ph), 4,5 (s, 1H, NH), 3,29–3,22 (m, 2H, CH_2N), 1,32 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2)

N-Diethyl-2-aminobenzonitril:

[0123] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,41–7,33 (m, 2H, Ph), 6,68–6,65 (m, 2H, Ph), 4,5 (s, 1H, NH), 3,41 (q, 4H, CH_2N), 1,20 (t, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3CH_2)

Schritt 2

N-Ethyl-2-aminobenzylamindihydrochlorid und N-Diethyl-2-aminobenzamindihydrochlorid



[0124] N-Ethyl-2-aminobenzonitril (0,4 g, 2,7 mmol), 10% Pd/C (100 g) wird in einem trockenen Kolben gegeben, danach wird Ethanol (15 ml) zugegeben. Zu dieser Lösung wird HCl (2,7 ml, 4 M in Dioxan) gegeben. Die resultierende Lösung wurde unter $H_2(g)$ Atmosphäre gestellt. Die resultierende Lösung wurde über Celite filtriert, eingedampft, mit Ether pulverisiert und das Lösungsmittel verdampft unter Bildung des vorstehenden Zwischenprodukts.

N-Ethyl-2-aminobenzylamindihydrochlorid:

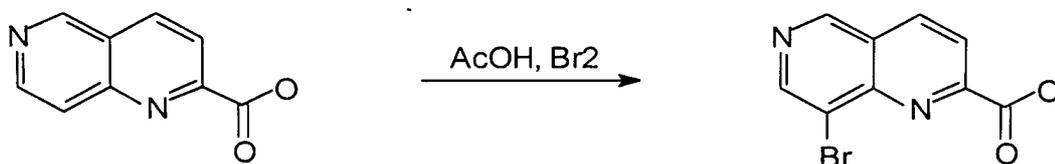
[0125] 1H NMR (400 MHz) (DMSO) d: 8,5–8,2 (m, 3H, NH_3), 7,35–7,25 (1, 2H, Ph), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ph) 7,1–6,9 (m, 2H, Ph), 4,07 (s, 2H, CH_2N), 3,19 (q, 2N, J = 7 Hz, CH_3CH_2), 1,27 (t, J = 7 Hz, 3N, CH_3CH_2)

[0126] N-Diethyl-2-aminobenzamindihydrochlorid:

[0127] 1H NMR (400 MHz) (DMSO) d: 8,5–8,2 (m, 3H, NH_3), 7,35–7,25 (1, 2H, Ph), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ph) 7,1–6,9 (m, 2H, Ph), 4,07 (s, 2H, CH_2N), 3,33 (q, 2N, J = 7 Hz, CH_3CH_2), 1,07 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3CH_2)

Schritt 3

8-Brom-[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure

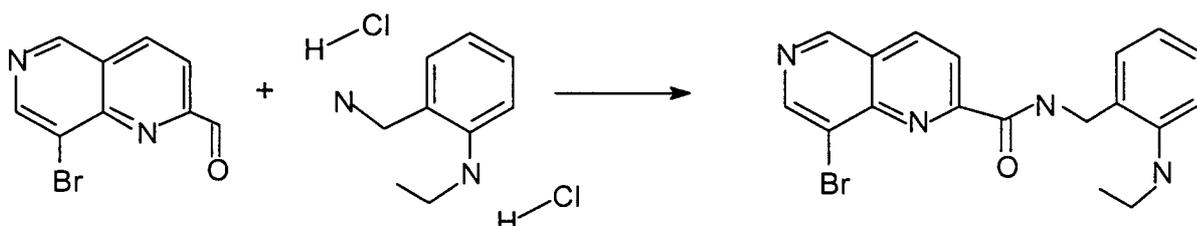


[0128] Während 40 Minuten wird Br_2 zu einer Suspension von [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure (3 g, 17,25 mmol) in Essigsäure (150 ml) bei Raumtemperatur (18,96 mmol) gegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde die Mischung mit Eis gequench und während 1 h gerührt. Die Suspension wurde zur Trockene eingedampft, dann pulverisiert, filtriert und mit einer minimalen Menge an kaltem Wasser gewaschen. Die resultierende Zusammensetzung wurde unter Vakuum über Nacht getrocknet, woraus sich die Titelverbindung mit einer Ausbeute von 59% ergab.

1H NMR (400 MHz) (DMSO) d: 14,1–13,8 (M, 1H, $COOH$), 9,49 (s, 1H, H5), 9,10 (s, 1H, H7), 8,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H4), 8,31 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H3)

Schritt 4

8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-N-ethylaminobenzylamin



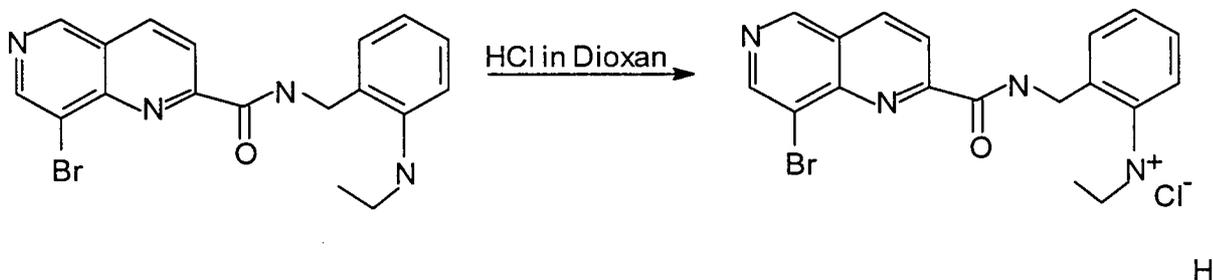
[0129] Triethylamin (0,095 ml, 0,68 mmol) wurde zu einer Lösung des Salzes (57 mg, 0,255 mmol) in DMF (1,5 ml) bei Raumtemperatur gegeben. Die Lösung wurde während fünf Minuten gerührt. Gleichzeitig wurde die Säure (30 mg, 0,12 mmol), HOBT (25 mg, 0,19 mmol) und EDCI zugegeben (36 mg, 0,19 mmol). Man ließ die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der

Rückstand wurde in einer minimalen Menge an CH_2Cl_2 gelöst und unter Verwendung von Säulendurchlaufchromatographie (50% AcOEt/Hexan gegen 100% AcOEt) gereinigt, wobei sich die Titelverbindung mit einer Ausbeute von 61 ergab.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) d: 9,27 (s, 1H, H5), 9,05 (s, 1H, H7), 8,65–8,55 (s, 1H, NH), 8,55–8,45 (m, 2H, H4 und H3), 7,3–7,2 (m, 2N, Ph), 7,85–7,65 (m, 2H, Ph), 4,67 (d, 2H, J = 6,5 Hz, CH_2), 3,25–3,15 (m, 2H, CH_2CH_3), 1,4–1,3 (m, 3N, CH_3CH_2)

Schritt 5

8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-N-ethylaminobenzylaminhydrochloridsalz

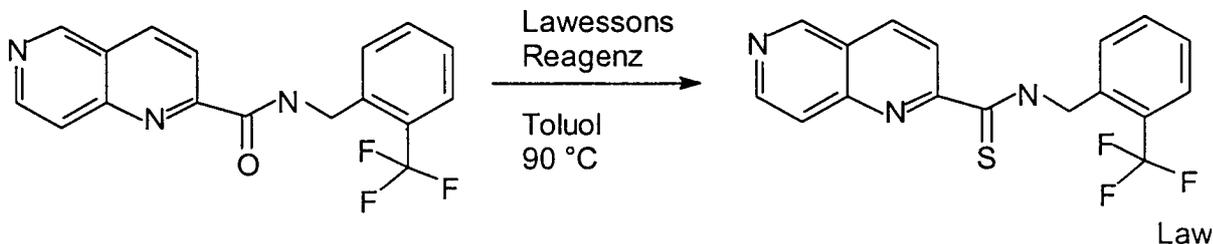


[0130] HCl wurde zu einer Lösung des Amids (28,4 mg, 0,06 mmol) in CH_2Cl_2 (0,5 ml) bei Raumtemperatur (1 ml, 4 M in Dioxan) gegeben. Die Lösung wurde während 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde zur Trockene eingedampft und dann in Ether pulverisiert, wobei sich die Titelverbindung mit quantitativer Ausbeute ergab.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) d: 9,27 (s, 1H, H5), 9,05 (s, 1H, H7), 8,65–8,55 (s, 1H, NH), 8,55–8,45 (m, 2N, H4 und H3), 7,3–7,2 (m, 2H, Ph), 7,85–7,65 (m, 2H, Ph), 4,67 (d, 2N, J = 6,5 Hz, CH_2), 3,25–3,15 (m, 2N, CH_2CH_3), 1,4–1,3 (m, 3H, CH_3CH_2)

Verbindung #39

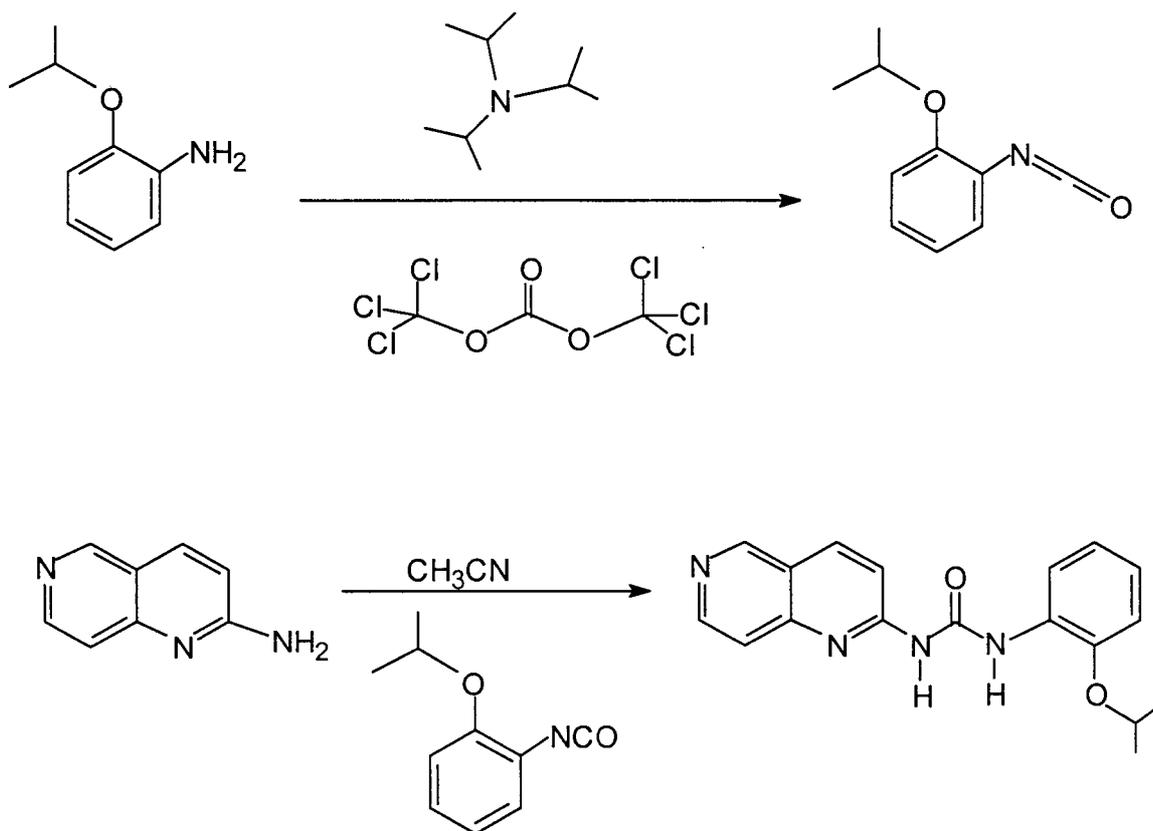
[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-trifluormethylbenzylamin



[0131] Zu einer rührenden Lösung von BCH-5024 (30 mg, 0,09 mmol) in Toluol (1,5 ml) (38 mg, 0,09 mmol) wurde Essons Reagenz gegeben. Dann wurde die Lösung auf 90°C während 1 h erwärmt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das Produkt wurde durch Säulendurchflusschromatographie (50% AcOEt/He gegen 100% AcOEt) gereinigt, wobei sich 25,8 mg des Thioamidderivats ergaben.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10,55 (bs, 1H), 9,3 (s, 1H), 9,0 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 6 Hz, 2H).

Verbindung #46
1-(2-iso-Propoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff



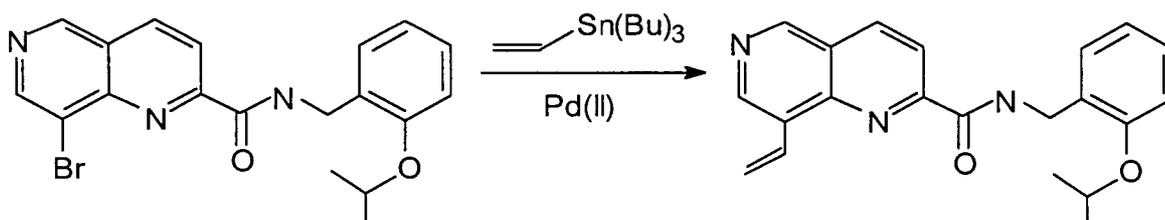
[0132] Eine Lösung aus 2-Isopropoxyphenylamin (400 mg, 2,64 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (1,02 ml, 5,82 mmol) in Dichlormethan (10,0 ml) wurde über eine Kanüle tropfweise zu einer Lösung aus Triphosgen (274,7 mg, 0,93 mmol) in Dichlormethan (6,0 ml) bei -78°C gegeben. Die Lösung wurde während 1 Stunde bei -78°C , dann während 1 Stunde bei 0°C und dann während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt, mit Pentan pulverisiert und dann filtriert. Das gewünschte Isocyanat wurde als braunes Öl (449,7 mg, 96%) isoliert:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (1H, Ph), 6,99 (1H, Ph), 6,90 (1H, Ph), 6,86 (1H, Ph), 4,65 (Septett, 1H, CH, J 6,5 Hz), 1,42 (d, 6H, CH_3 , J 6,5 Hz) ppm.

[0133] Eine Mischung des Isocyanats (45,8 mg, 0,258) und des Amins (25 mg, 0,172) in Acetonitril (1 ml) wurde unter Rückfluß während 3 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde in einem Rotationsverdampfer verdampft. Der Rückstand wurde dann mit Diethylether pulverisiert, filtriert und mit Diethylether gewaschen. Der Festkörper wurde wiederholt nochmals mit Ethanol gewaschen und dann mit Diethylether gewaschen. Das gewünschte Produkt wurde als hellbrauner Festkörper isoliert (34,4 mg, 62%): Smp. $> 200^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11,33 (bs, 1H, NH), 10,56 (bs, 1H, NH), 9,17 (s, 1H, H-5), 8,68 (d, 1H, N-7, J 5,8 Hz), 8,43 (d, 1H, N-4, J 8,9 Hz), 8,16 (1H, Ph), 7,68 (d, 1H, H-8, J 5,8 Hz), 7,50 (d, 1H, H-3, J 8,9 Hz), 7,12 (1H, Ph), 7,03 (1H, Ph), 6,93 (1H, Ph), 4,70 (Septett, 1H, CH, J 6,0 Hz), 1,34 (d, 6H, CH_3 , J 6,0 Hz) ppm.

Verbindung #63
8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin

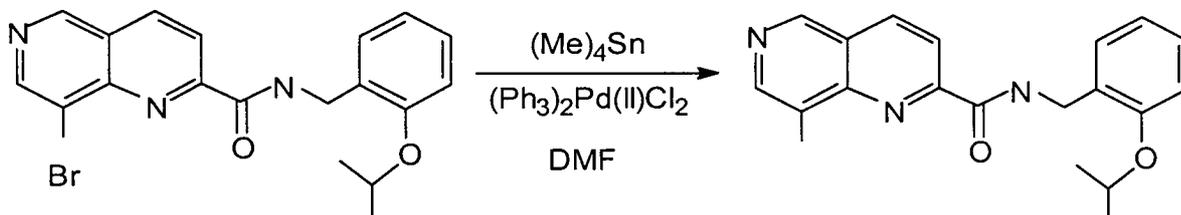


[0134] Gib einer Mischung des Bromids (0,05 mg, 0,125 mmol), Vinyltributylzinn (0,047 ml, 0,1625 mmol) und Bis(triphenylphosphin)Pd(II)dichlorid (7 mg, 0,01 mmol) DMF (1 ml) und erwärme bei 120°C während 1 Stunde. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand in einer minimalen Menge an CH_2Cl_2 gelöst

und unter Verwendung von Durchlaufchromatographie (100% He gegen 100% AcOEt) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz) (DMSO) δ: 9,25 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 11,5 17,5 Hz, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,3–7,2 (m, 1H), 6,95–6,91 (m, 2H), 6,12 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 5,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,74–4,68 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6 Hz, 1H).

Verbindung #64
8-(Methyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin

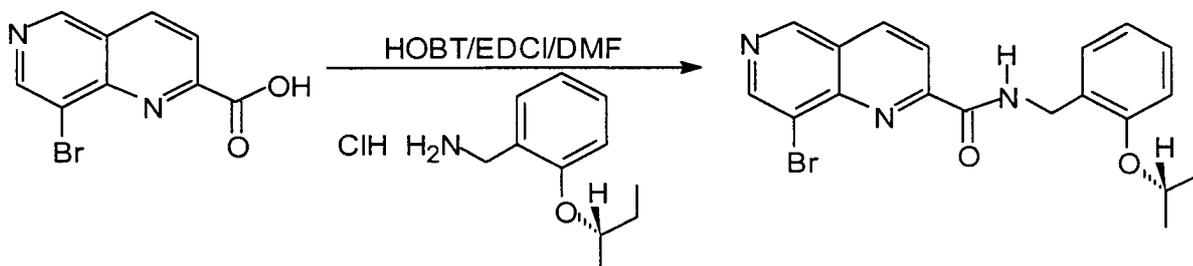


#64

[0135] Gib zu einer Mischung des Bromids (156,8 mg, 0,39 mmol), Tetramethylzinn (0,22 ml, 1,56 mmol), Bis(triphenylphosphin)Pd(II)dichlorid (42 mg, 0,06 mmol) DMF (3 ml), verschlieÙe den Kolben dicht mit einem Glasstopfen und erwärme bei 80°C während 24 Stunden. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand wird in einer minimalen Menge an CH₂Cl₂ gelöst und unter Verwendung von Durchlaufchromatographie (50% AcOEt/He gegen 100% AcOEt) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz) (DMSO) δ: 9,20 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, 1 N J = 7 Hz), 7,28–7,25 (m, 1H), 6,94–6,90 (m, 2H), 4,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,72–4,66 (m, 1H), 2,77 (s, 3N), 1,44 (d, J = 6 Hz, 1H).

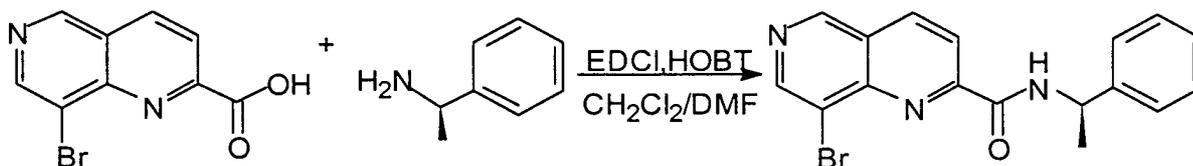
Verbindung #65
(S)-(+)-8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-sec-butoxybenzylamid



#65

[0136] Zu einer rührenden Lösung Hydrochloridsalz (74,7 mg, 0,346 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde Triethylamin (48,2 µl, 0,346 mmol) gegeben. Nach 5 Minuten wurden nacheinander die 2-[1,6]Naphthyridincarbonsäure (73,0 mg, 0,288 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (42,9 mg, 0,317 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (62,0 mg, 0,317 mmol) zugegeben. Man ließ die resultierende Mischung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (50% Hexan/Ethylacetat) erbrachte das gewünschte Produkt als einen weißen Festkörper (106,6 mg, 89%): Smp. 78–80°C.

Verbindung #66
8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(1-phenylethyl)amid

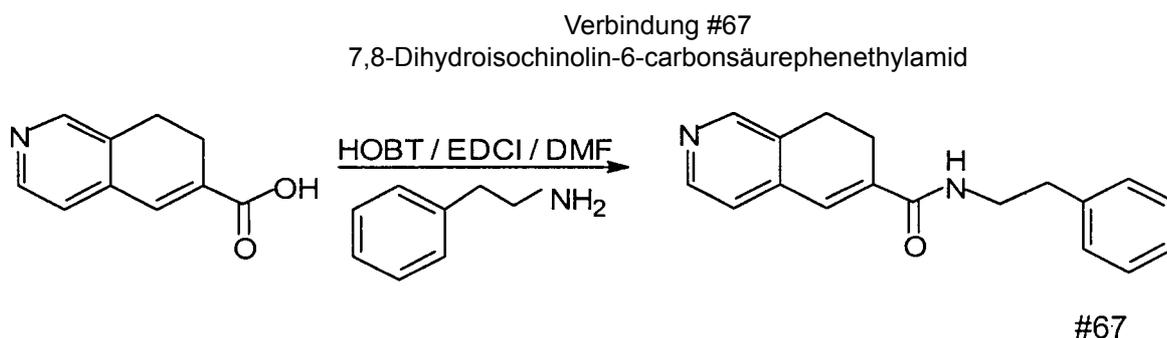


#66

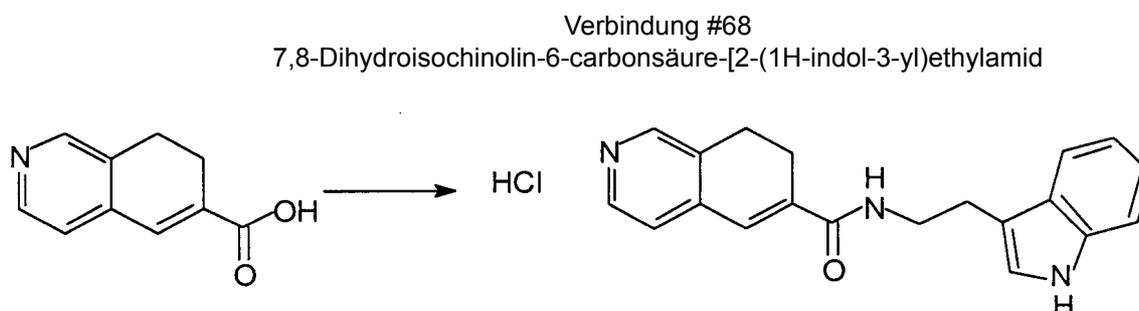
[0137] Diese Verbindung wurde entsprechend dem Schema hergestellt, das für die Synthese der Verbindung

#33 offenbart wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9,27 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,50 (2d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,40 (m, 5H), 5,38 (m, 1H), 1,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 3N).



[0138] Zu einer rührenden Mischung der Säure (40 mg, 0,228 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (33,9 mg, 0,251 mmol), das Amin (43,4 μl , 0,342 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (49,1 mg, 0,251 mmol) gegeben. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Säulendurchlaufchromatographie des Rückstands (100 % Ethylacetat) erbrachte das gewünschte Produkt als weißen Festkörper (50,5 mg, 80%).



[0139] Zu einer Suspension von 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure (50 mg, 0,29 mmol) in THF (92 ml) wurde bei 0°C N-Methylmorpholin (96 μl , 0,87 mmol) und anschließend Isopropylchloroformiat (1 M in Toluol, 0,29 ml, 0,29 mmol) gegeben. Nach 1 h bei 0°C wurde Tryptaminhydrochlorid (62 mg, 0,31 mmol) zugegeben und man ließ die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte während 2 h. NaOH 91H, 1 ml () wurde zugegeben und das Produkt wurde in Methylenechlorid extrahiert. Nach Trocknen der Lösung (Na_2SO_4) und Entfernen des Lösungsmittels wurde der resultierende Festkörper mit Ether pulverisiert. Dann wurde der Festkörper in Methylenechlorid (5 ml) gelöst und HCl (4 N in Dioxan, 1 ml) wurde zugegeben. Die flüchtigen Stoffe wurden entfernt und der Festkörper wurde mit Ether pulverisiert und unter Vakuum getrocknet. (69 mg, 68%)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 10,84 (s, 1H, H-5), 8,70 (m, 2 N), 8,56 (t, 1H, NH), 7,79 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (m, 2 N), 7,19 (s, 1H), 7,06 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,98 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,44 (m, 2 N), 2,99 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), 2,91 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,64 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz)

[0140] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Art hergestellt:

- | | |
|----------------|--|
| Verbindung #22 | N-(2-Hydroxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid, |
| Verbindung #23 | N-(2-Methoxycarbonylbenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid, |
| Verbindung #26 | N-(2-Propoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid, |

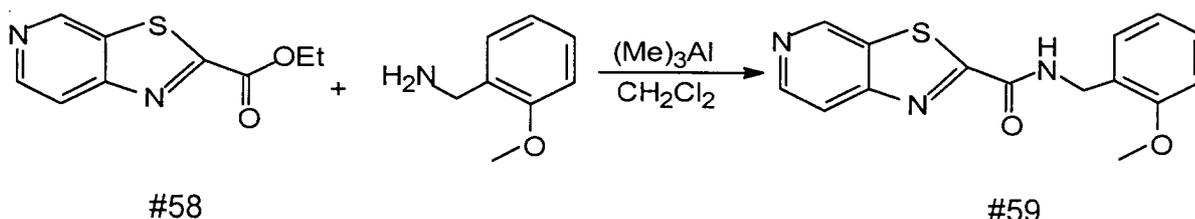
Verbindung #27	(2-[[[1,6]Naphthyridin-2-carbonyl)amino]methyl]phenyl)carbonsäure-ter-butylester,
Verbindung #28	[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[B]oxepin-5-yl)amid,
Verbindung #29	[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-1chroman-4-yl)amid,
Verbindung #30	N-(2'-Methoxybenzyl)-5-amino-2-[1,6]naphthyridin-carboxamid,
Verbindung #31	[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-2,3-(methylenedioxy)benzylamid,
Verbindung #33	8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-N-ethylaminobenzylamin),
Verbindung #34	8-Brom-[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin),
Verbindung #35	8-Brom-[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(2-methoxybenzylamin),
Verbindung #36	8-Chlor-[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin),
Verbindung #37	8-Chlor-[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(2-N-ethylaminobenzylamin),
Verbindung #38	8-(2-Pyridyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin),
Verbindung #40	[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
Verbindung #41	[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-3-methoxybenzylamin,
Verbindung #42	8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
Verbindung #43	[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-methoxybenzylamid,
Verbindung #44	[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-ethoxybenzylamid,
Verbindung #45	[1,6]Naühthyridin-2-thiocarbonsäure-2-mthoxycyclohexylmethylamid,
Verbindung #47	1-(2-iso-Propoxybenzyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #48	1-(N-boc-4-Aminobutyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #49	1-(4-Aminobutyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoffhydrochlorid,
Verbindung #50	1-[(S)- α -Methylbenzyl]-3-(1,6)naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #51	1-[(R)- α -Methylbenzyl]-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #52	1-(2-Methoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #53	1-Butyl-3-(1,6)naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #54	1-(2-Methoxybenzyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #55	1-(2-Ethoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #56	1-(2-methylphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
Verbindung #57	8-(2-Pyridyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin) und
Verbindung #69	[1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-[2-(1 h-indol-3-yl)ethylamid.

[0141] Die folgenden Verbindungen wurden kommerziell bezogen (Peakdale Fine Chemicals Limited, Glossop Derbyshire, UK):

Verbindung #24	(1,6)Naphthyridin-2-carbonsäureallylamid (PFC-029),
Verbindung #25	N-(2-Methoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid (PFC-032)

BEISPIEL 2 Herstellung von Thiazol[5,4-C]pyridin-Verbindungen
Verbindungen #58 und #59

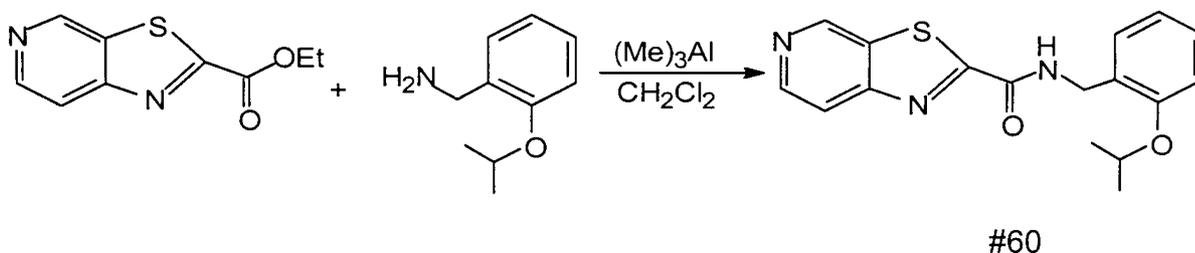
[5,4-c]Pyridin-2-carbonsäureethylester und Thiazol[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-methoxybenzylamid



[0142] Zu einer Lösung aus Thiazol-[5,4-c]pyridin-2-carbonsäureethylester (14 mg, 0,08 mmol) und 2-Methoxybenzylamin (0,03 ml, 0,23 mmol) in Dichlormethan (0,3 ml) wurde eine Lösung aus Trimethylaluminium in Hexan (0,115 ml, 2,0 M, 0,23 mmol) gegeben. Die Lösung wurde dann während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der üblichen Aufbereitung, wurde das Produkt durch Durchlaufchromatographie (CH₂Cl₂/EtOAc 2 : 1) gereinigt, wobei sich 14 mg des Thiazolderivats ergaben.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,32 (s, 1H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,0 Hz, 2N), 7,35 (bd, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (m, 2N), 6,95 (m, 2H), 4,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H).

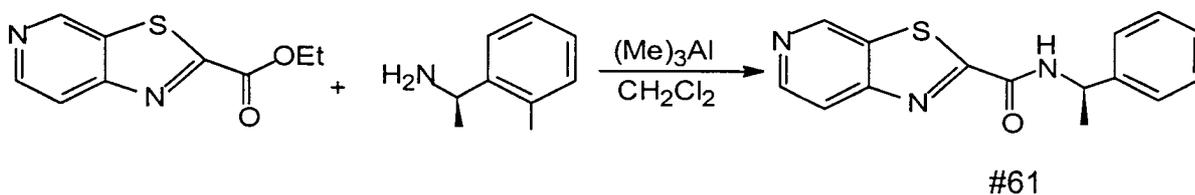
Verbindung #60
Thiazol-[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamid



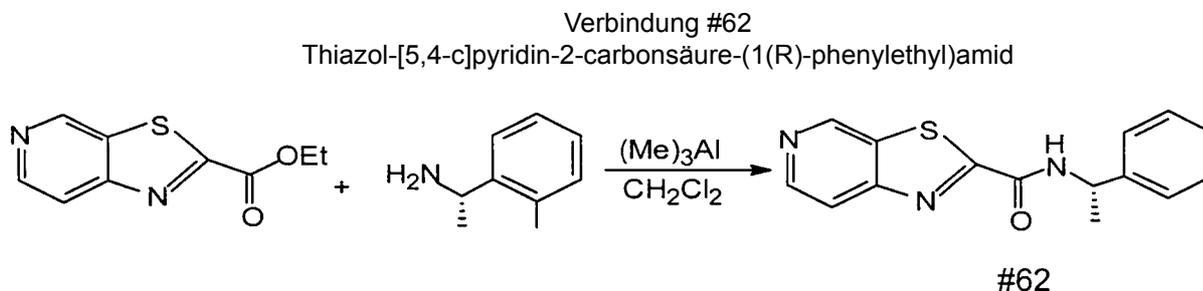
[0143] Zu einer Lösung aus Thiazol-[5,4-c]pyridin-2-carbonsäureethylester (34 mg, 0,16 mmol) und 2-Isopropoxybenzylamin (67 mg, 0,41 mmol) in Dichlormethan (1,7 ml) wurde eine Lösung aus Trimethylaluminium in Hexan (0,203 ml, 2,0 M, 0,41 mmol) gegeben. Die Lösung wurde dann während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der üblichen Aufbereitung, wurde das Produkt durch Durchlaufchromatographie (CH₂Cl₂/EtOAc 2 : 1) gereinigt, wobei sich 30 mg des Thiazolderivats ergaben.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,32 (s, 1H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,12 (bs, 1H), 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 6,95 (m, 2N), 4,69 (m, 2N), 1,45 (d, J = 6 Hz, 6H).

Verbindung #61
Thiazol-[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-(1(R)-phenylethyl)amid



[0144] Zu einer Lösung aus Thiazol-[5,4-c]pyridin-2-carbonsäureethylester (16 mg, 0,08 mmol) und 1(R)-Phenylethylamin (0,03 ml, 0,23 mmol) in Dichlormethan (0,3 ml) wurde eine Lösung aus Trimethylaluminium in Hexan (0,115 ml, 2,0 M, 0,23 mmol) gegeben. Die Lösung wurde dann während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der üblichen Aufbereitung, wurde das Produkt durch Durchlaufchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1 : 1) gereinigt und in Hexan pulverisiert, wobei sich 14 mg des Thiazolderivats ergaben. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9,33 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (m, 5H), 5,35 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 6,9$ Hz, 3N).



[0145] Zu einer Lösung aus Thiazol-[5,4-c]pyridin-2-carbonsäureethylester (16 mg, 0,08 mmol) und 1(S)-Phenylethylamin (0,03 ml, 0,23 mmol) in Dichlormethan (0,3 ml) wurde eine Lösung aus Trimethylaluminium in Hexan (0,115 ml, 2,0 M, 0,23 mmol) gegeben. Die Lösung wurde dann während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der üblichen Aufbereitung, wurde das Produkt durch Durchlaufchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1 : 1) gereinigt und in Hexan pulverisiert, wobei sich 12 mg des Thiazolderivats ergaben. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9,33 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (m, 5H), 5,35 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

BEISPIEL 3 Antivirale Assays

[0146] Die anti-HIV-Aktivität der Testverbindungen wurde entsprechend Standardverfahren bewertet, die ähnlich zu den in Ojwang et al (J. Acquired Immune Deficiency Syndromes, 1994, 7: 560) beschriebenen sind.

[0147] Die Hemmung anderer Viren wurde entsprechend Standardtechniken untersucht. Es wurden die folgenden allgemeinen Verfahren angewandt.

Hemmung der viralen zellschädigenden Wirkung (CPE)

[0148] Dieser Test, der in Mikroplatten mit 96 flachen Vertiefungen durchgeführt wird, wird für die anfängliche antivirale Bewertung aller neuen Testverbindungen verwendet. In diesem CPE-Hemmtest werden sieben $1/2 \log_{10}$ Verdünnungen von jeder Testverbindung in 4 Becher gegeben, die die Zellmonolage enthalten; innerhalb von 5 Minuten wird der Virus zugegeben und die Platte abgedichtet, bei 37°C inkubiert und die CPE mikroskopisch ausgelesen, wenn die unbehandelten infizierten Kontrollen eine 3 bis 4+ CPE (näherungsweise 72 Stunden bis 168 Stunden in Abhängigkeit des Virus) entwickeln. In jedem Test wird parallel zu den Testarzneimitteln ein bekanntes positives Kontrollarzneimittel (Ribavirin, HPMPA, Acyclovir, Ganciclovir, in Abhängigkeit des Virus) ausgewertet.

[0149] Die Daten sind in 50% wirksamen (Virushemmung) Konzentrationen (EC_{50}) ausgedrückt.

Neutralrote Farbstoffaufnahme (NR)

[0150] Dieser Test wird durchgeführt, um die in dem Anfangstest beobachtete Gültigkeit der CPE-Hemmung zu überprüfen und verwendet dieselben Mikroplatten mit 96 Vertiefungen nachdem die CPE ausgelesen worden ist. Zu dem Medium wird Neutralrot gegeben, dabei nehmen Zellen, die nicht durch das Virus geschädigt worden sind eine größere Farbstoffmenge auf, die auf einem computerisierten automatischen Mikroplattenleser gelesen wird. Von dieser Farbstoffaufnahme wird ein EC_{50} -Wert bestimmt.

Plaueverringersassay (Cytomegalievirus)

[0151] Monolagen von Zellen in Mikroplatten mit 24 Vertiefungen werden dem Virus ausgesetzt, während das Virus adsorbiert, werden die Platten mit 2200 rpm während 30 Min bei Raumtemperatur zentrifugiert, um die vitale Plauebildung zu erhöhen. Dann werden sieben $1/2 \log$ Konzentrationen der Testverbindung zu 2 Vertiefungen pro Verdünnung zugegeben. Die Platten werden bei 37°C in einer feuchten Atmosphäre von 5% CO_2 und 95% Luft inkubiert, bis die Platten untersucht werden. Die Zellen werden mikroskopisch bezüglich morphologischer Veränderungen aufgrund der Zytotoxizität der Testverbindung beobachtet, wobei die CC_{50} -Werte

bestimmt werden, dann wird das Medium abgesaugt und die Zellen werden durch Zugabe von Kristallviolett in 10% gepuffertem Formalin gefärbt. Nach dem Färben werden die Plaques unter Verwendung eines Präpariermikroskops gezählt und die EC50-Werte werden bestimmt.

Verfahren für den Zytotoxizitätsassay

A. Visuelle Beobachtung

[0152] In dem CPE-Hemmtest werden zwei Vertiefungen mit nicht infizierten Zellen, die mit jeder Konzentration der Testverbindung behandelt worden sind, parallel zu den infizierten behandelten Vertiefungen dem Test unterzogen. Zum Zeitpunkt der mikroskopischen CPE-Bestimmung werden ebenfalls die Toxizitäts-Kontrollzellen mikroskopisch auf jegliche Veränderungen im Zellaussehen im Vergleich zu normalen Kontrollzellen untersucht, die auf derselben Platte dem Test unterzogen wurden. Diese Veränderungen können eine Vergrößerung, körnige Struktur, Zellen mit zerfetzten Rändern, ein Erscheinen eines Belags, Rundung, Ablösung von der Oberfläche der Vertiefung oder andere Veränderungen sein. Diese Veränderungen wird eine Kennzeichnung aus T (100% toxisch), P_{VH} (teilweise toxisch-sehr schwer-80%), P_S (teilweise toxisch-leicht-20%) oder 0 (nicht toxisch-0%) gegeben, die mit der gesehenen Zytotoxizität übereinstimmt. Eine 50% Zellhemmung- (Zytotoxizitäts-) Konzentration (CC50) wird durch Regressionsanalyse dieser Daten bestimmt.

B. Neutralrote Farbstoffaufnahme (NR)

[0153] In der Phase der Neutralrot Farbstoffaufnahme des vorstehend beschriebenen antiviralen Tests, erhalten die zwei Toxizitäts-Kontrollvertiefungen ebenfalls Neutralrot und der Grad der Farbintensität wird spektrophotometrisch bestimmt. Ein Neutralrot CC50 (NRCC50) wird anschließend bestimmt.

Datenanalyse

[0154] Die antivirale Aktivität von jeder Testverbindung wird als ein Selektivitätsindex (S1) ausgedrückt, der CC50 geteilt durch EC50 ist.

Spezielle Verfahren

[0155] Sofern nicht anders angegeben ist, werden die Testverbindungen in 100% DMSO bei einer Konzentration von 10 mg/ml solubilisiert und dann solange verdünnt, bis DMSO nicht länger toxisch gegen die Zellen ist.

C. 3H-Thymidinaufnahmeassay

[0156] Platten mit 96 flachen Vertiefungen werden mit 5×10^3 Vero-34 Zellen/Vertiefung und 1×10^4 Hs68 beziehungsweise Wi-38 Zellen/Vertiefung aufgebracht und über Nacht bei 37°C und 5% CO₂/Luft inkubiert. Nach der Inkubation wird der Überstand entfernt und gegen Verdünnungen der Testverbindung in 2% DMEM (10 µl) ersetzt. Dann werden die Zellen 48 Stunden in einem Inkubator bei 37°C mit 5% CO₂ inkubiert.

[0157] Eine [3H]-Methylthymidinlösung (spezifische Aktivität von näherungsweise 2 Ci/mmol) mit 10 µCi/ml wird mit 50 µl/Vertiefung zu dem Kulturmedium gegeben und über Nacht (18 Stunden) in einem Inkubator bei 37°C mit 5% CO₂ inkubiert. Dann werden die Zellen auf einem Glasfaserfilter (Printes Filtermat A 1450-421 Wallac) mit einem Tomtec Zellerntegerät gesammelt. Die suspendierten Zellen werden direkt auf dem Filter gesammelt, während für die anhaftenden Zellen zuerst das Medium entfernt worden ist, dann werden die Zellen mit PBS gewaschen und während 2-3 Minuten trypsiniert (50 µl Trypsin/Vertiefung) bevor sie gesammelt werden.

[0158] Die Filter werden 1 Stunde bei 37-40°C getrocknet und dann in Behälter (1450-microbeta # 1450-432 Wallac) mit 4,5 ml Betascint gesetzt und die Zählungen werden mit Microbeta 1540 Wallac (Protokoll 1) erhalten.

[0159] Der Prozentsatz der Zellwucherung wird durch Vergleich mit der Kontrolle (keine Testverbindung) bestimmt und dabei wird die sich einstellende 50% Hemmkonzentration ermittelt.

Tabelle 2

Antivirale Aktivität gegen HSV-1, HSV-2, respiratorisches synzytiales Virus (RSV) und Influenza A
(IC₅₀ und CC₅₀ = µg/mn)

Verbindung	HSV-1		HSV-2		RSV		INFLUENZA A	
	IC ₅₀	CC ₅₀						
#26	0,36	3,2	0,19	1,9	4	3	5,6	5,6
#32	5,5	14	15	29,0	50	30	60	67
#46	>100	>100	nd	nd	>30	30	>32	19
#66	1,0	20,0	nd	nd	4	5	56	24
#63	nd	nd	nd	nd	12	5	5,6	5,6
#64	2	3,5	nd	nd	0,6	0,6	2,4	2,4
#68	0,72	12	0,96	14	60	20	2,1	2,1
#67	16	>100	86	>100	>100	30	>100	>100

Tabelle 3

Antivirale Aktivität gegen Influenza B, Rhinovirus (RV), Parainfluenza und Adenovirus

Verbindung	INFLUENZA B		RV		PARAINFLUENZA		ADENOVIRUS	
	IC ₅₀	CC ₅₀						
#26	3,2	5,6	<0,01	4	4	2	4	3
#32	56	nd	10	25	100	20	>100	80
#46	>32	22	1	>30	>30	30	>30	>30
#66	18	18	0,3	3	83	10	9	8
#63	5,2	2,4	2	9	10	8	9	7
#64	1,8	1,8	<0,08	16	1	1	3	1
#68	7,2	11	2	10	50	25	20	30
#67	>100	>100	>20	40	100	30	>100	30

Tabelle 4
Antivirale Aktivität gegen HIV_{ROJO} und HIV_{TEKI}
IC₅₀ und CC₅₀ = µg/ml

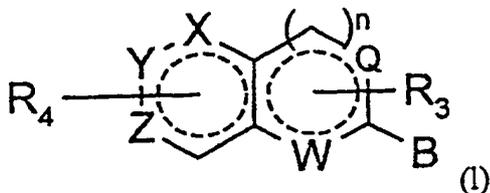
Verbindung	HIV _{ROJO} (PBMCS)		HIV _{TEKI} (PBMCS)	
	IC ₅₀	CC ₅₀	IC ₅₀	CC ₅₀
#26	4,1	6,0	0,3	6,0
#32	45	>64	nd	>64
#46	3,2	>100	4,3	>100
#66	1,4	27,3	2,2	27,3
#63	0,7	7,0	4,9	7,0
#64	0,28	4,3	0,8	4,3
#68	2,9	7,1	nd	7,1
#67	8,6	74,7	41,2	74,7

Tabelle 5
Antivirale Aktivität gegen HCMV
IC₅₀ und CC₅₀ = µg/ml

Verbindung	HCMV µg/ml	
	IC ₅₀	CC ₅₀
#59	~ 10	>12,5 <25
#60	>0,1 <1	>12,5 <25
#61	>1 <10	>50 <100
#62	~ 1	>25 <50

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel (1):



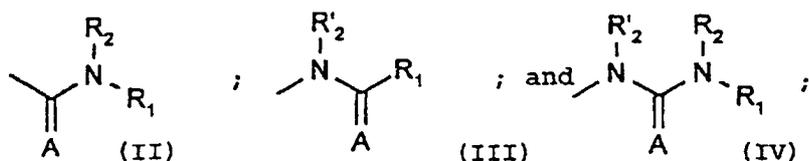
oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivates davon zur Herstellung eines Medikamentes für die Hemmung der Replikation von Viren außer dem Cytomegalovirus (CMV) in einem Säuger, wobei

W aus CH, CR₃, CH₂, C=O, CHR₃, N und NR₅ ausgewählt ist,

einer von X, Y und Z N oder NR₅ ist, während die anderen zwei unabhängig voneinander aus CH, CR₄, CH₂, C=O und CHR₄ ausgewählt sind,

0 aus CH, CR₃, CH₂, C=O, CHR₃, N, NR₅, 0 und S ausgewählt ist,

B aus der Gruppe, bestehend aus



ausgewählt ist,

wobei

A O, N oder S ist,

R₁ ausgewählt ist aus

C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Carboxyl, oder einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀-Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

C₃₋₇-Cycloalkyl, kondensiert mit C₆₋₁₀-Aryl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, und

einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀(Carbocyclus oder Heterocyclus), gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-(Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxycarbonyl), gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

R₂ und R'₂ unabhängig voneinander aus H oder C₁₋₄-Alkyl ausgewählt sind oder R₁ und R₂ zusammen einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, gegebenenfalls kondensiert mit C₆₋₁₀-Aryl oder -Heteroaryl, bilden,

R₃ und R₄ unabhängig voneinander aus H, OH, Halogen, Amino, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy oder C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy-, und einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-Carbocyclus oder einem C₃₋₁₀-Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder Carboxy ausgewählt sind,

R₅ N, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Acyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, ist, und n O, 1 oder 2 ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei W N oder NR₅ ist, Y N oder NR₅ ist und Q aus CH, CH₂, CR₃ und CHR₃ ausgewählt ist.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei n = 1 ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei W und Y N sind, Q CR₃ oder CHR₃ ist und n 1 ist.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei X und Z unabhängig voneinander aus CH und CR₄ ausgewählt sind.

6. Verwendung nach Anspruch 4, wobei X und Z CH sind.

7. Verwendung nach Anspruch 4, wobei A O ist.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei R₁ aus C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogenamino, Carboxyl, oder einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀ Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, und einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀-Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, ausgewählt ist.

9. Verwendung nach Anspruch 7, wobei R₁ aus Benzyl, Pyridinylmethyl oder Cyclohexylmethyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, Amino, C₁₋₄-Alkyl, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylthio oder C₁₋₄ halogensubstituiertem Alkyl, ausgewählt ist.

10. Verwendung nach Anspruch 7, wobei R₁ Benzyl, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert an den 2-, 3-, 5- oder 6-Positionen des Rings mit Methyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Brom, Chlor, Methoxycarbonyl, Methylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, NH₂ oder NH₃⁺Cl⁻, ist.

11. Verwendung nach Anspruch 7, wobei R_1 C_{3-7} -Cycloalkyl ist, substituiert mit Phenyl, welches gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, Amino, C_{1-4} -Alkyl, Halogen, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-4} -Alkylthio oder halogensubstituiertem C_{1-4} -Alkyl, substituiert ist.

12. Verwendung nach Anspruch 4, wobei B (11) ist, R_2 und R'_2 unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus N und Methyl, ausgewählt sind.

13. Verwendung nach Anspruch 4 und wobei B (IV) ist und R_2 und R'_2 unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus N und Methyl, ausgewählt sind.

14. Verwendung nach einem Anspruch 1 bis 13, wobei R_3 und R_4 unabhängig voneinander aus H, OH, Halogen, Amino, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Acyloxy und C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy, ausgewählt sind.

15. Verwendung nach einem Anspruch 1 bis 13, wobei R_3 H ist und R_4 aus einem gesättigten oder ungesättigten C_{3-10} -Carbocyclus oder C_{3-10} -Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder Carboxy, ausgewählt ist.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei R_4 aus einem 6-gliedrigen Aryl, 6-gliedrigen Heteroaryl oder 6-gliedrigen Cycloalkylring, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, ausgewählt ist.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei R_4 ein 6-gliedriger Heteroarylrest ist.

18. Verwendung nach Anspruch 2, wobei R_4 C_{2-6} -Alkenyl ist.

19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei R_4 Vinyl ist.

20. Verwendung nach Anspruch 2, wobei R_3 aus N, OH, Halogen und C_{1-4} -Alkoxy ausgewählt ist.

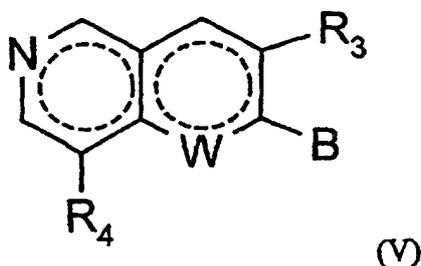
21. Verwendung nach Anspruch 2, wobei R_3 H ist.

22. Verwendung nach Anspruch 2, wobei R_4 H ist.

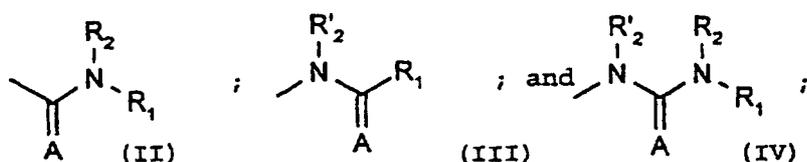
23. Verwendung nach Anspruch 2, wobei R_4 Br ist.

24. Verwendung nach Anspruch 2, wobei R_5 H ist.

25. Verwendung nach Anspruch 1, umfassend das Verabreichen einer antiviralen Menge einer Verbindung der Formel (V): wobei



W N oder NR_5 ist, wobei R_5 aus H und C_{1-6} -Alkyl ausgewählt ist, B aus der Gruppe, bestehend aus



ausgewählt ist, wobei

A O ist,

R₁ aus C₁₋₆-Alkyl und C₂₋₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogenamino, Carboxyl oder gesättigtem oder ungesättigtem C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀-Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, und

ungesättigtem C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀-Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, ausgewählt ist,

R₂ und R'₂ aus H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist,

R₃ und R₄ unabhängig voneinander aus H, OH, Halogen, Amino, Cyano, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy und einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀-Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder Carboxy, ausgewählt sind.

26. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments für die Hemmung der Virusreplikation außer bei CMV in einem Säuger, wobei die Verbindung aus der Gruppe, bestehend aus

N-(2-Methylbenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-Benzyl-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Brombenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-carboxamid,
 N-(2-Chlorbenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Brombenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(3-Brombenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Fluorbenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(4-Chlorbenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäureidan-1-ylamid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure (1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-amid,
 N-(3-Methoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Trifluormethylbenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure(trans-2-phenyl-cyclopropyl)-amid,
 N-(2-Amino-6-fluorbenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure(1-phenyl-ethyl)amid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure(pyridin-2-yl-methyl)amid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-cyclohexyl-methylamid,
 (3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-[1,6]naphthyridin-2-yl-methanon,
 N-(2-Methylthiobenzyl)-2-[1,6]naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Hydroxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Methoxycarbonylbenzyl)-2-(1,6)naphthyridin-carboxamid,
 (1,6)Naphthyridin-2-carbonsäureallylamid (PFC-029),
 N-(2-Methoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Propoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-2-carboxamid,
 (2-[[[1,6]Naphthyridin-2-carbonyl]-amino]-methyl)-phenyl)-carbonsäure tertiär-butylester,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[B]oxepin-5-yl)-amid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure(chroman-4-yl)-amid,
 N-(2'-Methoxybenzyl)-5-amino-2-[1,6]naphthyridincarboxamid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-2,3-(methylenedioxy)-benzylamid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-2'-methoxybenzylamid,
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-N-ethylaminobenzylamin),
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin),
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-methoxybenzylamin),
 8-Chlor-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin),
 8-Chlor-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-N-ethylaminobenzylamin),
 8-(2-Pyridyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin),
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-trifluormethylbenzylamin,
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-3-methoxybenzylamin,
 8-Brom-[1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-methoxy-benzylamid,
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-ethoxy-benzylamid,
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-methoxy-cyclohexylmethyl-amid,

1-(2-iso-Propoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-(2-iso-Propoxybenzyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-(N-boc-4-aminobutyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-(4-Aminobutyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoffhydrochlorid,
 1-[(S)- α -Methylbenzyl]-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-[(R)- α -Methylbenzyl]-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-Butyl-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-(2-Methoxybenzyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-(2-Ethoxy-phenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-(2-Methyl-phenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 8-(2-Pyridyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(2-isopropoxybenzylamin),
 8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 8-(Methyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 (S)-(+)-8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-sec-butoxybenzylamid,
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(1-phenylethyl)-amid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-phenethylamid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure[2-(1H-indol-3-yl)-ethylamid und
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid, ausgewählt ist.

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei die Verbindung aus
 N-Benzyl-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Chlorbenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(3-Methoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridin-carboxamid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-cyclohexylmethylamid,
 (1,6)Naphthyridin-2-carbonsäure-allylamid (PFC-029),
 N-(2-Methoxybenzyl)-2-(1,6)naphthyridincarboxamid,
 N-(2-Propoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-2-carboxamid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[B]oxepin-S-yl)-amid,
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure-2,3-(methylenedioxy)-benzylamid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-2'-methoxybenzylamid,
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-N-ethylaminobenzylamin),
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-methoxybenzylamin),
 8-Chlor-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(2-isopropoxybenzylamin),
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-methoxy-benzylamid,
 1-(2-iso-Propoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-(2-iso-Propoxybenzyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff, 1-[(R)- α -Methylbenzyl]-3-[1,6]naphthyri-
 din-2-yl-harnstoff,
 8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 8-(Methyl)-[1,6]naphthyridin-1-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 (S)-(+)-8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-sec-butoxy-benzylamid,
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(1-phenylethyl)-amid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-phenethylamid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid und
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid ausgewählt ist.

28. Verwendung nach Anspruch 26, wobei die Verbindung aus
 N-(2-Propoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-2-carboxamid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-2'-methoxybenzylamid,
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-N-ethylaminobenzylamin),
 8-Chlor-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-(2-isopropoxybenzylamin),
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-methoxy-benzylamid,
 1-(2-iso-Propoxyphenyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-(2-iso-Propoxybenzyl)-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 1-[(R)- α -Methylbenzyl]-3-[1,6]naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 8-(Methyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,

(S)-(+)-8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-sec-butoxybenzylamid,
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(1-phenylethyl)-amid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-phenethylamid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid und
 [1,6]Naphthyridin-2-carbonsäure[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid ausgewählt ist.

29. Verwendung nach Anspruch 26, wobei die Verbindung aus
 N-(2-Propoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-2-carboxamid,
 7,8-Dihydroxyisochinolin-6-carbonsäure-2'-methoxybenzylamid,
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(2-N-ethylaminobenzylamin),
 [1,6]Naphthyridin-2-thiocarbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 1-(2-iso-Propoxy-phenyl)-3-[1,6] naphthyridin-2-yl-harnstoff,
 8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 8-(Methyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 (S)-(+)-8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-sec-butoxybenzylamid,
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(1-phenylethyl)-amid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-phenethylamid und
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure[2-(1 H-indol-3-yl)-ethyl]-amid ausgewählt ist.

30. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung aus
 N-(2-Propoxybenzyl)-2-[1,6]naphthyridin-2-carboxamid,
 7,8-Dihydroxyisochinolin-6-carbonsäure-2'-methoxybenzylamid,
 8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 8-(Methyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin,
 8-Brom-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure(1-phenylethyl)-amid,
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure-phenethylamid und
 7,8-Dihydroisochinolin-6-carbonsäure[2-(1 H-indol-3-yl)-ethyl]-amid ausgewählt ist.

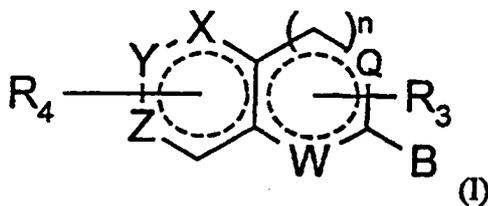
31. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Virus aus der Gruppe, bestehend aus HIV, HBV, HCV, HSV-1, HSV-2, Parainfluenza, Influenza A, Influenza B, Adenovirus, RV und RVS, ausgewählt ist.

32. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das Virus aus der Gruppe, bestehend aus HIV, HBV, HCV, HSV-1, HSV-2, Parainfluenza, Influenza A, Influenza B, Adenovirus, RV und RVS, ausgewählt ist.

33. Verwendung nach Anspruch 25, wobei das Virus aus der Gruppe, bestehend aus HIV, HBV, HCV, HSV-1, HSV-2, Parainfluenza, Influenza A, Influenza B, Adenovirus, RV und RVS, ausgewählt ist.

34. Verwendung nach Anspruch 26, wobei das Virus aus der Gruppe, bestehend aus HIV, HBV, HCV, HSV-1, HSV-2, Parainfluenza, Influenza A, Influenza B, Adenovirus, RV und RVS, ausgewählt ist.

35. Verbindung gemäß der Formel (1) und pharmazeutisch verträgliche Salze davon



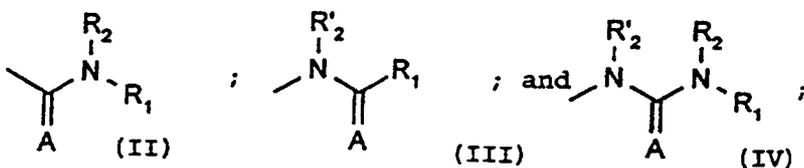
wobei

W aus CH, CR₃, CH₂, C=O, CHR₃, N und NR₅ ausgewählt ist,

Y N oder NR₅ ist, X und Z unabhängig voneinander aus CH, CR₄, CH₂, C=O und CHR₄ ausgewählt sind,

Q S ist,

B aus der Gruppe bestehend aus



ausgewählt ist,

wobei

A O oder S ist,

R₁ ausgewählt ist aus

C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Carboxyl, oder einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀-Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

C₃₋₇-Cycloalkyl, kondensiert mit C₆₋₁₀-Aryl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, und

einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀ (Carbocyclus oder Heterocyclus), gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄ (Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxycarbonyl), gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

R₂ und R'₂ unabhängig voneinander aus H oder C₁₋₄-Alkyl ausgewählt sind oder R₁ und R₂ zusammen einen gesättigten oder ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Heterocyclus, gegebenenfalls kondensiert mit C₆₋₁₀-Aryl oder -Heteroaryl, bilden,

R₃ und R₄ unabhängig voneinander aus N, OH, Halogen, Amino, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy oder C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy und einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀-Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder Carboxy, ausgewählt sind, R₅ N, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Acyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy ist, und n 0 ist.

36. Verbindung nach Anspruch 35, wobei W N oder NR₅ ist.

37. Verbindung nach Anspruch 36, wobei W und Y N sind.

38. Verbindung nach Anspruch 36, wobei X und Z unabhängig voneinander aus CH und CR₄ ausgewählt sind.

39. Verbindung nach Anspruch 38, wobei X und Z CH sind.

40. Verbindung nach Anspruch 35, wobei A O ist.

41. Verbindung nach Anspruch 36, wobei B (11) ist und R, aus Benzyl, Pyridinylmethyl oder Cyclohexylmethyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, Amino, C₁₋₄-Alkyl, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylthio oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl, ausgewählt ist.

42. Verbindung nach Anspruch 36, wobei B (11) ist und R, C₃₋₇-Cycloalkyl kondensiert mit Phenyl ist, welches gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, Amino, C₁₋₄-Alkyl, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylthio oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl, substituiert ist.

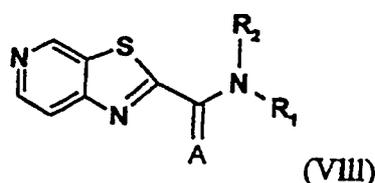
43. Verbindung nach Anspruch 36, wobei R₂ und R'₂ unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus H und Methyl, ausgewählt sind.

44. Verbindung nach Anspruch 35, wobei R₄ H ist.

45. Verbindung nach Anspruch 35, wobei R₃ H ist.

46. Verbindung nach Anspruch 35, wobei R₅ H ist.

47. Verbindung nach Anspruch 35 der Formel (VIII)



wobei

A O oder S ist,

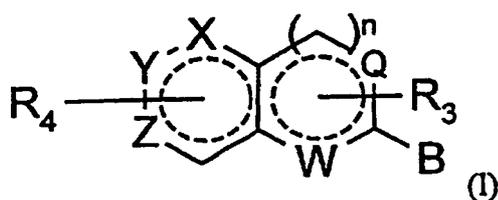
R_1 ausgewählt ist aus

einem gesättigten oder ungesättigten C_{3-10} -Carbocyclus oder C_{3-10} -Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Acyl, C_{1-4} -Acyloxy oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy, und C_{3-7} -Cycloalkyl, kondensiert mit C_{6-10} Aryl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Acyl, C_{1-4} -Acyloxy oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy, R_2 aus H oder C_{1-4} -Alkyl ausgewählt ist.

48. Verbindung, ausgewählt aus

Thiazolo[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-methoxybenzylamid,
Thiazolo[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamid,
Thiazolo[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-(1-(R)-phenylethyl)amid und
Thiazolo[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-(1-(S)-phenylethyl)amid.

49. Verwendung einer Verbindung mit der Formel (1)



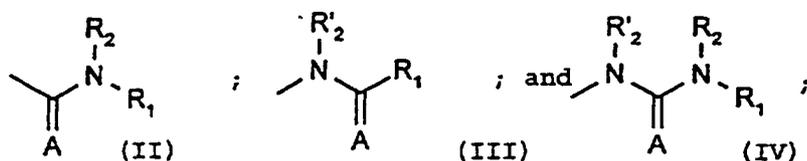
oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivates davon zur Herstellung eines Medikaments für die Hemmung der Replikation von Viren außer dem Cytomegalovirus (CMV) in einem Säuger, wobei

W aus CH, CR_3 , CH_2 , C=O, CHR₃, N und NR_5 ausgewählt ist,

einer von X, Y und Z N oder NR_5 ist, während die anderen zwei unabhängig voneinander aus CH, CR_4 , CH_2 , C=O und CHR₄ ausgewählt sind,

Q S ist,

B aus der Gruppe, bestehend aus



ausgewählt ist,

wobei

A O oder S ist,

R_1 ausgewählt ist aus

C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Aminocarboxyl oder einem gesättigten oder ungesättigten C_{3-10} -Carbocyclus oder C_{3-10} -Neterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Acyl, C_{1-4} -Acyloxy oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy,

C_{3-7} -Cycloalkyl, kondensiert mit C_{6-10} -Aryl gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Acyl, C_{1-4} -Acyloxy oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy, und

einem gesättigten oder ungesättigten C_{3-10} (Carbocyclus oder Heterocyclus) gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C_{1-4} (Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxy-carbonyl), gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy,

R_2 und R'_2 unabhängig voneinander aus H oder C_{1-4} -Alkyl ausgewählt sind oder R_1 und R_2 zusammen einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, gegebenenfalls kondensiert mit C_{6-10} -Aryl oder Heteroaryl, bilden,

R_3 und R_4 unabhängig voneinander aus H, OH, Halogen, Amino, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Acyloxy oder C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C_{1-4} -Alkoxy, und einem gesättigten oder ungesättigten C_{3-10} -Carbocyclus oder C_{3-10} -Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, halogensubstituierten C_{1-4} -Alkyl

oder halogensubstituierten C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder Carboxy ausgewählt sind, R₅ H, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Acyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, ist, und n 0 ist.

50. Verwendung nach Anspruch 49, wobei W N oder NR₅ ist und Y N oder NR₅ ist.

51. Verwendung nach Anspruch 50, wobei W und Y N sind.

52. Verwendung nach Anspruch 50, wobei X und Z unabhängig voneinander aus CH und CR₄ ausgewählt sind.

53. Verwendung nach Anspruch 52, wobei X und Z CH sind.

54. Verwendung nach Anspruch 49, wobei A O ist.

55. Verwendung nach Anspruch 50, wobei B (11) ist und R, aus Benzyl, Pyridinylmethyl oder Cyclohexylmethyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, Amino, C₁₋₄-Alkyl, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylthio oder C₁₋₄ halogensubstituiertem Alkyl, ausgewählt ist.

56. Verwendung nach Anspruch 50, wobei B (11) ist und R₁ C₃₋₇-Cycloalkyl, kondensiert mit Phenyl, ist, welches gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, Amino, C₁₋₄-Alkyl, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylthio oder halogensubstituiertem C₁₋₄-Alkyl, substituiert ist.

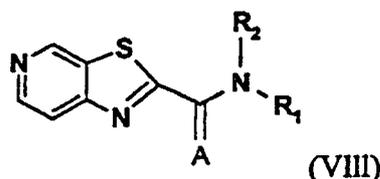
57. Verwendung nach einem der Ansprüche 49 bis 56, wobei R₂ und R'₂ unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus N und Methyl, ausgewählt sind.

58. Verwendung nach Anspruch 50, wobei R₄ N ist.

59. Verwendung nach Anspruch 50, wobei R₃ N ist.

60. Verwendung nach Anspruch 50, wobei R₅ H ist.

61. Verwendung nach Anspruch 49 der Formel (VIII):



wobei

A O ist,

R₁ ausgewählt ist aus

einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀-Neterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

C₃₋₇-Cycloalkyl, kondensiert mit C₆₋₁₀-Aryl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, und

einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀(Carbocyclus oder Heterocyclus), gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄ (Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxy-carbonyl), gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, und

R₂ aus N und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist.

62. Verwendung nach Anspruch 49, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus

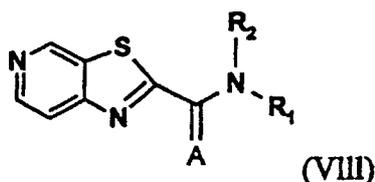
Thiazolo[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-methoxybenzylamid,

Thiazolo[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamid,

Thiazolo[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure(1(R)-phenylethyl)amid und

Thiazolo[5,4-c]pyridin-2-carbonsäure(1(S)-phenylethyl)amid.

63. Verbindung nach Anspruch 35 der Formel (VIII):



wobei

A O ist,

R₁ ausgewählt ist aus

einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-Carbocyclus oder C₃₋₁₀-Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy,

C₃₋₇-Cycloalkyl, kondensiert mit C₆₋₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Acyl, C₁₋₄-Acyloxy oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, und

einem gesättigten oder ungesättigten C₃₋₁₀-(Carbocyclus oder Heterocyclus), gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino, Mercapto, Carboxy, C₁₋₄-(Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Acyloxy oder Alkoxycarbonyl), gegebenenfalls substituiert mit OH, Halogen, Amino oder C₁₋₄-Alkoxy, und

R₂ aus H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist.

64. Antivirale Verbindung 8-(Vinyl)-[1,6]naphthyridin-2-carbonsäure-2-isopropoxybenzylamin.

65. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Q CHR₃ ist, W CH ist, Y N ist, X und Z unabhängig voneinander aus CH und CR₄ ausgewählt sind und n 1 ist.

66. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch verträgliche wirksame Menge einer Verbindung der Formel (1) wie in einem der Ansprüche 35 bis 48 definiert, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

67. Pharmazeutischer Zusammensetzung eines Virusreplikationshemmstoffes für die Hemmung der Virusreplikation außer des Cytomegalovirus, umfassend eine verträgliche hemmende Menge einer Verbindung der Formel (1), wie in einem der Ansprüche 1 bis 34 definiert, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

68. Pharmazeutischer Zusammensetzung eines Cytomegalovirus (CMV) Replikationshemmstoffes, umfassend eine verträgliche Anti-CMV-Menge einer Verbindung der Formel (1), wie in einem der Ansprüche 49 bis 63 definiert, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

69. Antivirale pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine verträgliche antivirale Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 64 in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen