

A2

P0302331

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

360/65

Imidazopiridin-származékok előgyógyszerei (prodrugs) és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények

~~ALTANA Pharma AG D-78467 Konstanz, Byk-Gulden-Strasse 2, Németország~~

~~Bejelentés napja: 2001. 03. 28.
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/03514
A nemzetközi közzététel száma: WO 01/72756
Elsőbbsége: 2000. 03. 29. 00106695.0 EP~~

KIVONAT

Az (1) általános képletű vegyületek

[mely képletben

- R1** jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- R2** jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, halogénatom, 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinil-csoport;
- R3** jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, karboxil-, -CO-(1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b}-csoport;
- R4a és R4b** közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoportot vagy R_{4'} csoportot képvisel; vagy R4a és R4b együtt oxigénatomot (-O-) képez;
- R4'** jelentése fiziológiai körülmények között hidroxil-csoport kialakítására alkalmas

csoport;

R5a és R5b közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidrogénatomot, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoportot vagy valamely R5' csoportot képvisel; vagy R5a és R5b együtt oxigénatomot (-O-) képez;

R5' jelentése fiziológiai körülmények között hidroxil-csoport kialakítására alkalmas csoport;

mimellett R4a és R4b közül az egyik kötelező jelleggel R4' csoportot képvisel és/vagy R5a és R5b közül az egyik kötelező jelleggel R5' csoportot képvisel;

R6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport;

R7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;

R3a jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és

R3b jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy

R3a és R3b a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoportot képez]

és gyógyászati lag alkalmas sóik a gyomor-bélrendszer betegségeinek megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. A kétdalmag kétféle a vegyjéleket tartalmazó gyégyberkészhmúyekre is.

PK

Jellemező ábra (1) áll. képt.

P03 02 331

2556

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd
Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

AZ

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

360/65

**Imidazopiridin-származékok előgyógyszerei (prodrugs) és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények**

ALTANA Pharma AG D-78467 Konstanz, Byk-Gulden-Strasse 2, Németország

Feltalálók:

SENN-BILFINGER Jörg	Säntisstrasse 7, 78464 Konstanz
BUHR Wilm	Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz
SIMON Wolfgang-Alexander	Schubertstrasse 17, 78464 Konstanz
POSTIUS Stefan	Austrasse 4b, 78467 Konstanz
HUBER Reinhard	Öhmdwiesenweg 10, 78476 Allensbach
KROMER Wolfgang	Hinterhauserstrasse 5, 78464 Konstanz

Németország

Bejelentés napja:	2001. 03. 28.		
A nemzetközi bejelentés száma:	PCT/EP01/03514		
A nemzetközi közzététel száma:	WO 01/72756		
Elsőbbsége:	2000. 03. 29.	00106695.0	EP

A találmány műszaki területe

Találmányunk a gyógyszeriparban gyógyászati készítmények előállítására hatóanyagként felhasználható új vegyületekre vonatkozik.

A találmány ismert műszaki háttere

A 4 468 400 sz. USA szabadalmi leírásban az imidazopiridin szerkezethez kondenzálva különböző gyűrűrendszereket tartalmazó triciklikus imidazo[1,2-a]piridin-származékok kerültek ismertetésre, amelyek gyomorfekély kezelésére alkalmazhatók. A WO 95/27714 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban bizonyos helyettesített triciklikus imidazo[1,2-a]piridin-származékok kerültek ismertetésre, amelyek a közrebocsátási irat szerint a gyomorsavkiválasztást reverzibilisen gátolják és a gyomor-bél rendszer gyulladásos betegségeinek megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. A WO 98/42707 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-származékok kerültek ismertetésre, amelyek a gyomor-bél rendszer betegségeinek megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. A WO 98/54188 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett kondenzált dihidropirán-származékok a közrebocsátási irat szerint gyomorfekély rendellenességek kezelésére alkalmazhatók. A 43 08 095 sz. német közrebocsátási iratban hidroxil-csoportokat tartalmazó gyógyászati hatóanyagok bizonyos előgyógyszer (prodrug) származékai kerültek ismertetésre.

A találmány leírása

Találmányunk (1) általános képletű vegyületekre és sóikra vonatkozik

[mely képletben

- R1** jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- R2** jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, halogénatom, 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinil-csoport;
- R3** jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, karboxil-, -CO-(1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)- vagy

-CO-NR3aR3b-csoport;

R4a és R4b közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoportot vagy R4' csoportot képvisel; vagy

R4a és R4b együtt oxigénatomot (-O-) képez;

R4' jelentése fiziológiai körülmények között hidroxil-csoport kialakítására alkalmas csoport;

R5a és R5b közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidrogénatomot, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoportot vagy valamely R5' csoportot képvisel; vagy R5a és R5b együtt oxigénatomot (-O-) képez;

R5' jelentése fiziológiai körülmények között hidroxil-csoport kialakítására alkalmas csoport;

mimellett R4a és R4b közül az egyik kötelező jelleggel R4' csoportot képvisel és/vagy R5a és R5b közül az egyik kötelező jelleggel R5' csoportot képvisel;

R6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport;

R7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

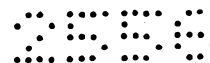
X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;

R3a jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és

R3b jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy

R3a és R3b a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoportot képez].

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő.



Az "1-4 szénatomos alkil-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-csoportok értendők, pl. butil-, izobutil-, szekunder butil-, terciér butil-, propil-, izopropil-, etil- vagy metil-csoport.

A "hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport" kifejezés a fentiekben meghatározott, hidroxil-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoportokra vonatkozik, pl. hidroxi-metil-, 2-hidroxi-etil- vagy 3-hidroxi-propil-csoport.

A "halogénatom" kifejezésen a bróm-, klór- és fluoratom értendő.

A "2-4 szénatomos alkenil-csoport" kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú 2-4 szénatomot tartalmazó alkenil-csoportokra vonatkozik, pl. 2-butenil-, 3-butenil-, 1-propenil-, 2-propenil- (allil) vagy vinil-csoport.

A "2-4 szénatomos alkinil-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 2-4 szénatomot tartalmazó alkinil-csoportok értendők, pl. 2-butinil-, 3-butinil-csoport, előnyösen 2-propinil- (propargil)-csoport.

Az "1-4 szénatomos alkoxi-csoport" kifejezés oxigénatomot és a fentiekben meghatározott egyenes- vagy elágazóláncú 1-4 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó csoportokra vonatkozik, pl. butoxi-, izobutoxi-, szekunder butoxi-, terciér butoxi-, propoxi-, izopropoxi-csoport, előnyösen etoxi- vagy metoxi-csoport.

Az "1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, fentemlített 1-4 szénatomos alkoxi-csoportokkal helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoportok értendők, pl. metoxi-metil-, metoxi-etil- vagy butoxi-etil-csoport.

A "fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport" kifejezésen fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoporttal helyettesített, a fentiekben meghatározott 1-4 szénatomos alkil-csoportok értendők. A fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportok tehát fluorral teljesen vagy részlegesen helyettesített, a fentiekben említett 1-4 szénatomos alkoxi-csoportok. A fluorral részlegesen vagy teljesen helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport pl.

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propoxi-, 2-(trifluor-metil)-2-propoxi-, 1,1,1-trifluor-2-propoxi-, perfluor-tercier butoxi-, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-butoxi-, 4,4,4-trifluor-1-butoxi-, 2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi-, perfluor-etoxi-, 1,2,2-trifluor-etoxi-csoport, előnyösen 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-, 2,2,2-trifluor-etoxi-, trifluor-metoxi-csoport, különösen előnyösen difluor-metoxi-csoport lehet.

Az "1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport" kifejezésen 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített, a fentiekben részletezett 1-4 szénatomos alkoxi-csoportok értendő, pl. 2-metoxi-etoxi-csoport ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) vagy 2-etoxi-etoxi-csoport ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$).

Az "1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport" kifejezésen karbonil-csoportot és a korábbiakban részletezett 1-4 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó csoportok értendők, pl. acetil-csoport.

Az "1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoport" kifejezés oxigénatomon keresztül kapcsolódó 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoportokra vonatkozik, pl. acetoxi-csoport ($\text{CH}_3\text{CO-O-}$).

A "fiziológiai körülmények között hidroxil-csoporttá alakítható csoport" kifejezésen -OR' csoportok értendők, ahol R' jelentése az emberi vagy állati testben hidrolitikusan -OH csoport és R'OH általános képletű nem-toxikus vegyület képződése közben hidrolitikusan eltávolítható csoportok értendők. Az R' csoport tehát hidroxil-védőcsoportnak vagy valamely "előgyógyszer" (prodrug) csoportnak tekinthető. Az ilyen hidroxil-védőcsoportok vagy "prodrug" csoportok pl. az alábbi szabadalmi leírásokból vagy közrebo-csátási iratokból ismertek: DE 4308095, WO 95/14016, EP 694547, WO 95/11884, WO 94/05282 és US 5 432 183. Így pl. R' jelentése valamely -C(O)R, -C(O)NRaRb, P(O)ORaORb vagy -S(O)₂OR képletű csoport, ahol R, Ra és Rb jelentése bármely megfelelő szerves csoport, vagy adott esetben hidrogénatom. Találmányunk egyik kiviteli alakja szerint R4' és R5' közös R' hidroxil-védőcsoportot képez, amely pl. a -CRaRb-, -CRa(ORb)-, -C(ORa)(ORb)- vagy -P(O)OR- szerkezetnek felel meg.

Az "1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport" kifejezésen karbonil-csoporton keresztül kapcsolódó, a fentiekben meghatározott 1-4 szénatomos alkoxi-csoportok értendők, pl. metoxi-karbonil-csoport $[\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-]$ vagy etoxi-karbonil-csoport $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-]$.

Az "1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített amino-csoportok értendők, pl. etoxi-karbonil-amino- vagy metoxi-karbonil-amino-csoport.

Az "1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport" kifejezés karbonil-csoporton keresztül kapcsolódó, a fentiekben meghatározott 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportokra vonatkozik, pl. 2-metoxi-etoxi-karbonil-csoport $(\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-)$ vagy 2-etoxi-etoxi-karbonil-csoport $(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-)$.

Az "1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal helyettesített amino-csoportok értendők, pl. 2-metoxi-etoxi-karbonil-amino- vagy 2-etoxi-etoxi-karbonil-amino-csoport.

A jelen szabadalmi leírásban szereplő R' csoport jelentése pl. valamely alábbi csoport lehet:

- C(O)-NR₈R₉
- C(O)-alk-NR₈R₉,
- C(O)-alk-C(O)-NR₈R₉,
- P(O) (OH)₂,
- S(O)₂-NR₈R₉,
- C(O)-R₈,
- C(O)-C₆H₃R₁₀R₁₁,
- C(O)-OR₈,
- C(O)-alk-C(O)-R₈,
- C(O)-alk-C(O)-OR₈,
- C(O)-C(O)-R₈,

-C(O)-C(O)-OR₈ vagy

-CH₂-OR₈,

ahol

alk jelentése 1-7 szénatomos alkilén-csoport;

R₈ jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport vagy halogénatommal, karboxil-, hidroxil-, szulfo- (-SO₃H), szulfamoil- (-SO₂NH₂), karbamoil (-CONH₂), 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₁₀ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport és

R₁₁ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport.

Az "1-7 szénatomos alkilén-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, 1-7 szénatomos alkilén-csoportok értendők [pl. metilén-csoport (-CH₂-), etilén-csoport (-CH₂-CH₂-), trimetilén-csoport (-CH₂CH₂CH₂-), tetrametilén-csoport (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 1,2-dimetil-etilén-csoport [-CH(CH₃)-CH(CH₃)-], 1,1-dimetil-etilén-csoport [-C(CH₃)₂-CH₂-], 2,2-dimetil-etilén-csoport [-CH₂-C(CH₃)₂-], izopropilidén-csoport [-C(CH₃)₂-], 1-metil-etilén-csoport [-CH(CH₃)-CH₂-], pentametilén-csoport (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), hexametilén-csoport (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) vagy heptametilén-csoport (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)].

Az "1-10 szénatomos alkil-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú vagy gyűrűs 1-10 szénatomot tartalmazó alkil-csoportok értendők, pl. mentil-, neomentil-, izomentil-, neoizomentil-, oktil-, izooktil- (6-metil-heptil), heptil-, izoheptil- (5-metil-hexil), hexil-, izohexil- (4-metil-pentil), neohexil- (3,3-dimetil-butil), pentil-, izopentil- (3-metil-butil), neopentil- (2,2-dimetil-propil), butil-, izobutil-, szekunder butil-, terciér butil-, propil-, izopropil-, etil- vagy metil-csoport.

R' jelentése különösen előnyösen pl. valamely alábbi csoport: $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{mentil}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ vagy $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; vagy - ha R^{4'} és R^{5'} közös hidroxil-védőcsoportot képez - $-(\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})-$ vagy $-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]-$.

Az (1) általános képletű vegyületek sói - a helyettesítésektől függően - előnyösen savadéciós sók lehetnek. E célra a gyógyászatban felhasználható gyógyászatilag alkalmas szervesetlen vagy szerves savakkal képezett sók állíthatók elő. A sók vízoldhatók és vízben oldhatatlanok lehetnek. A sóképzéshez pl. sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, salétromsav, kénsav, ecetsav, citromsav, D-glükonsav, benzoésav, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoésav, vajsav, szulfoszalicilsav, maleinsav, laurinsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, oxálsav, borkősav, embonsav, sztearinsav, toluolszulfonsav, metánszulfonsav vagy 3-hidroxibenzoesav alkalmazható. A sóképzéshez a savat ekvimoláris vagy attól eltérő arányban alkalmazhatjuk, attól függően, hogy egybázisú vagy több-bázisú savat használunk-e, illetve milyen sót kívánunk előállítani.

Az eljárásnál kezdetben keletkező gyógyászatilag alkalmatlan sókat - pl. a találmány szerinti vegyületek ipari méreteiben történő előállításánál - kívánt esetben az irodalomból ismert módszerekkel gyógyászatilag alkalmas sókká alakíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket és sóikat az irodalomból ismert módszerekkel izolálhatjuk és ezek esetenként kristályos formában képződnek, vagy változó mennyiségű oldószert tartalmazhatnak. Találmányunk az (1) általános képletű vegyületek valamennyi szolvátjára, különösen hidrátjára, valamint az (1) általános képletű vegyületek sóinak valamennyi szolvátjára és különösen hidrátjára is kiterjed.

Az (1) általános képletű vegyületek legalább két királis központot tartalmaznak. Találmányunk az (1) általános képletű vegyületek bármely sztereoizomerjének tetszés szerinti arányú keverékeire kiterjed, beleértve a tiszta enantiomereket is. Találmányunk előnyös kiviteli alakját képezik a tiszta enantiomerek.

Találmányunk egyik kiviteli alakját (a. kiviteli alak) képezik az R3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek.

Találmányunk másik kiviteli alakját (b. kiviteli alak) képezik az R3 helyén halogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek.

Találmányunk további kiviteli alakját (c. kiviteli alak) képezik azok a (1) általános képletű vegyületek, amelyekben R3 jelentése karboxil-, -CO-(1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoport.

R1 jelentése előnyösen pl. metil-csoport.

R2 jelentése előnyösen hidroxi-metil-csoport, különösen előnyösen metil-csoport.

R3 jelentése előnyösen hidrogénatom, halogénatom, karboxil-, -CO-(1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoport.

Találmányunk különösen előnyös csoportját képezik azok az (1) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

- R1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport;
- R2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- R3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, karboxil-, -CO-(1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b}

csoport;

R4a és R4b közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy -OR' csoportot képvisel; vagy

R4a és R4b együtt -O- (oxigénatomot) képez;

R5a és R5b közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidrogénatomot, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy -OR' csoportot képvisel; vagy

R5a és R5b együtt -O- (oxigénatomot) képez;

mimellett R4a és R4b közül az egyik kötelező jelleggel -OR' csoportot képvisel és/vagy R5a és R5b közül az egyik kötelező jelleggel -OR' csoportot képvisel;

R6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport;

R7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport; és

X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;

R3a jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és

R3b jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy

R3a és R3b a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoportot képez;

R' jelentése

-C(O)-NR₈R₉

-C(O)-alk-NR₈R₉,

-C(O)-alk-C(O)-NR₈R₉,

-P(O)(OH)₂,

-S(O)₂-NR₈R₉,

-C(O)-R₈,

-C(O)-C₆H₃R₁₀R₁₁,

-C(O)-OR₈,

- C(O)-alk-C(O)-R8,
- C(O)-alk-C(O)-OR8,
- C(O)-C(O)-R8,
- C(O)-C(O)-OR8 vagy
- CH₂-OR8;

alk jelentése 1-7 szénatomos alkilén-csoport;

R8 jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport; vagy halogénatommal, karboxil-, hidroxil-, szulfo- (-SO₃H), szulfamoil- (-SO₂NH₂), karbamoil- (-CONH₂), 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R9 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R10 jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport és

R11 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport.

A találmány különösen előnyös kiviteli alakját képezik az (1*) általános képletű vegyületek és sóik

[mely képletben

R1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R2 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R3 jelentése hidrogén-, klór-, fluoratom, hidroxil-, difluor-metoxi-metil- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoport;

R4a és R4b közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy -OR' csoportot képvisel; vagy R4a és R4b együtt -O- (oxigénatomot) képez;

R5a és R5b közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy -OR' csoportot képvisel; vagy R5a és R5b együtt -O- (oxigénatomot) képez;



mimellett R4a és R4b közül az egyik kötelező jelleggel -OR' csoportot képvisel és/vagy

R5a és R5b közül az egyik kötelező jelleggel -OR' csoportot képvisel;

R6 jelentése hidrogénatom;

R7 jelentése hidrogénatom;

X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;

R3a jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R3b jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R' jelentése

-C(O)-NR₈R₉

-C(O)-alk-NR₈R₉,

-C(O)-alk-C(O)-NR₈R₉,

-P(O)(OH)₂,

-S(O)₂-NR₈R₉,

-C(O)-R₈,

-C(O)-C₆H₃R₁₀R₁₁,

-C(O)-OR₈,

-C(O)-alk-C(O)-OR₈,

-C(O)-C(O)-OR₈ vagy

-CH₂-OR₈;

alk jelentése 1-7 szénatomos alkilén-csoport;

R₈ jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport; vagy karboxil- vagy szulfo-csoporttal (-SO₃H) helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₁₀ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport és

R₁₁ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport].

Találmányunk különösen előnyös kiviteli alakját képezik azok az (1*) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

- R1 jelentése metil-csoport;
- R2 jelentése metil-csoport;
- R3 jelentése hidrogénatom, klóratom, fluoratom, hidroximetil-, difluor-metoximetil- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoport;
- R_{4a} és R_{4b} közül az egyik hidrogénatomot és a másik 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportot képvisel;
- R_{5a} és R_{5b} közül az egyik hidrogénatomot és a másik -OR' csoportot képvisel;
- R6 jelentése hidrogénatom;
- R7 jelentése hidrogénatom;
- X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;
- R_{3a} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, 2-hidroxietil- vagy 2-metoxietil-csoport;
- R_{3b} jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport;
- R' jelentése
- C(O)-NR₈R₉
- C(O)-alk-NR₈R₉,
- C(O)-alk-C(O)-NR₈R₉,
- P(O)(OH)₂,
- S(O)₂-NR₈R₉,
- C(O)-R₈,
- C(O)-C₆H₃R₁₀R₁₁,
- C(O)-OR₈,
- C(O)-alk-C(O)-OR₈,
- C(O)-C(O)-OR₈ vagy
- CH₂-OR₈;
- alk jelentése 1-7 szénatomos alkilén-csoport;
- R₈ jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport; vagy karboxil- vagy szulfo-csoporttal (-SO₃H) helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;
- R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;
- R₁₀ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos

alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy trifluor-metil-csoport és
R11 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom.

Különösen előnyösek pl. azok az (1*) általános képletű vegyületek, amelyekben R'
jelentése -C(O)-N(CH₃)₂, -C(O)-N(C₂H₅)₂, -C(O)-NHC₂H₅, -C(O)-CH₂CH₂NH₂,
-C(O)-(CH₂)₃NH₂, -C(O)-C(CH₃)₂NH₂, -C(O)-CH₂N(CH₃)₂,
-C(O)-CH(NH₂)-CH(CH₃)₂, -C(O)-CH(NH₂)CH(CH₃)C₂H₅,
-C(O)-(CH₂)₆C(O)N(CH₃)CH₂CH₂SO₃H, -P(O)(OH)₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)-H,
-C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-CH₂CH₂COOH, -C(O)-CH₃, -C(O)-C₂H₅, -C(O)-C₆H₅,
-C(O)-C₆H₄-4-NO₂, -C(O)-C₆H₄-3-NO₂, -C(O)-C₆H₄-4-OCH₃,
-C(O)-C₆H₄-4-C(O)-OCH₃, -C(O)-OCH₃, -C(O)-O-mentil-, -C(O)-CH₂-C(O)-OCH₃,
-C(O)-CH₂CH₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OC₂H₅ vagy
-CH₂OCH(CH₃)₂.

Találmányunk különösen előnyös kiviteli alakját képezik azok az (1*) általános képletű
vegyületek és sóik, amelyekben

R1 jelentése metil-csoport;

R2 jelentése metil-csoport;

R3 jelentése hidrogénatom, klóratom, fluoratom, hidroximetil-, difluor-metoximetil- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoport;

R4a és R4b közül az egyik hidrogénatomot és a másik 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportot képvisel;

R5a jelentése -OR' ;

R5b jelentése hidrogénatom;

R6 jelentése hidrogénatom;

R7 jelentése hidrogénatom;

X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;

R3a jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, 2-hidroxietil- vagy 2-metoxietil-csoport;

R3b jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport;

R' jelentése

-C(O)-NR₈R₉

- C(O)-alk-NR₈R₉,
- C(O)-R₈,
- C(O)-C₆H₃R₁₀R₁₁,
- C(O)-OR₈,
- C(O)-alk-C(O)-OR₈ vagy
- C(O)-C(O)-OR₈;

alk jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport;

R₈ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy mentil-csoport;

R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₁₀ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy trifluor-metil-csoport és

R₁₁ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom.

Az alábbi példákban a 8- és 9-helyzetben az "R" abszolút konfiguráció olyan (1*) általános képletű vegyületeket jelöl, amelyekben R_{5a} jelentése -OR' és R_{5b} jelentése hidrogénatom.

Találmányunk a) kiviteli alakja szerint előnyösek az R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó (1*) általános képletű vegyületek.

Találmányunk b) kiviteli alakja szerint előnyösek az R₃ helyén klór- vagy fluoratomot tartalmazó (1*) általános képletű vegyületek.

Találmányunk c) kiviteli alakja szerint előnyösek az R₃ helyén hidroximetil-, difluor-metoximetil- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoportot tartalmazó (1*) általános képletű vegyületek.

Az (1*) általános képletű vegyületek előnyös képviselőit példálódzó jelleggel az 1. táblázatban tüntetjük fel. Ezekben az (1*) általános képletű vegyületekben R₁ jelentése metil-csoport, R₂ jelentése metil-csoport, R_{5b} jelentése hidrogénatom, R₆ jelentése hidrogénatom, R₇ jelentése hidrogénatom és R₃, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} és X jelentése az 1. táblázatban megadott (Ph jelentése fenil-csoport).

1. Táblázat

R3	R4a	R4b	R5a	X
H	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	NH
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	NH
H	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
H	H	CH ₃ O	PhCOO	NH
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	NH
H	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
H	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	NH
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	NH
H	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
H	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
Cl	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	NH
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	NH
Cl	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
Cl	H	CH ₃ O	PhCOO	NH
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	NH
Cl	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
Cl	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	NH
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	NH
Cl	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
Cl	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
F	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	NH
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	NH
F	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
F	H	CH ₃ O	PhCOO	NH
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	NH
F	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH

R3	R4a	R4b	R5a	X
F	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	NH
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	NH
F	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
F	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ O	PhCOO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	PhCOO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	PhCOO	NH

R3	R4a	R4b	R5a	X
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	PhCOO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	NH
H	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	O
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	O
H	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
H	H	CH ₃ O	PhCOO	O
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	O
H	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
H	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	O
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	O
H	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
H	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
Cl	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	O



R3	R4a	R4b	R5a	X
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	O
Cl	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
Cl	H	CH ₃ O	PhCOO	O
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	O
Cl	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
Cl	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	O
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	O
Cl	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
Cl	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
Cl	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
F	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	O
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	O
F	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
F	H	CH ₃ O	PhCOO	O
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	O
F	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
F	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	O
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	O
F	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
F	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
F	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ O	PhCOO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O

R3	R4a	R4b	R5a	X
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
HOCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	PhCOO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
CHF ₂ OCH ₂	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	PhCOO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
(HOCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ COO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O

R3	R4a	R4b	R5a	X
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₃ CCOO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	PhCOO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	PhCOO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(C ₂ H ₅) ₂ NCOO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O
(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)NHCO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ COO	O

Előnyösek az 1. táblázatban felsorolt vegyületek sói.

A találmány szerinti vegyületeket a példákban ismertetett eljárásokkal, vagy megfelelő kiindulási anyagokból analóg eljárás-lépések felhasználásával állíthatjuk elő [lásd pl.: WO 98/42707, WO 98/54188, EP-A-299470 vagy Kaminski és tsai: *J. Med. Chem.*, **28**, 876-892 (1985) és *Angew. Chem.*, **108**, 589-591 (1996)]. A kiindulási anyagok ismeretek vagy ismert vegyületekből analóg módon állíthatók elő.

A találmányunk szerinti vegyületek pl. az alábbi reakciósémákon feltüntetett módon állíthatók elő.

1. reakcióséma

Az 1. reakciósémán olyan (1) általános képletű vegyületek előállítását tüntetjük fel, amelyekben R1 jelentése metil-csoport, R2 jelentése metil-csoport, R4a vagy R4b és R5a vagy R5b jelentése hidroxil-csoport és X jelentése -O- (oxigénatom).

Az 1. reakciósémán a 7,8-diolok (R4a vagy R4b és R5a vagy R5b jelentése hidroxil-csoport) enantioszelektív szintézisét mutatjuk be. A 7,8-diolok kívánt esetben megfelelő módon éterezhetők.

A (3) általános képletű vegyületben Y jelentése megfelelő kilépő csoport, pl. halogénatom, előnyösen klóratom. Az acilezést a szakember által jólismert módon hajthatjuk végre, előnyösen bisz-(trimetil-szilil)-nátrium-amidot vagy -kálium-amidot alkalmazhatunk, ha a kilépő csoport klóratom.

Az acilezést követő oxidációt szintén szokásos módszerekkel végezhetjük el. Így pl. klór-anilt, atmoszférikus oxigént vagy mangán-dioxidot alkalmazhatunk oxidálószerként. A védőcsoport ezt követő eltávolításánál és a gyűrűzárásnál a felhasznált kiegészítő sav tekintetében bizonyos körülményeket be kell tartani. Találmányunk értelmében kiegészítő savként előnyösen hangyasavat alkalmazhatunk.

A diollá történő redukciót standard körülmények között végezhetjük el, pl. a WO 98/54188 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban leírt módon. Így pl. redukálószerként nátrium-borohidridet alkalmazhatunk, amikor is a 7,8-transz-diolt 90 %-nál magasabb diasztereomer tisztaságban nyerjük. Kívánt esetben éterezést is végrehajthatunk, hasonlóképpen szokásos módszerekkel. Így módon olyan (1*) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R4a és R5b jelentése hidrogénatom.

Az R5a és R5b helyén hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállításánál kiindulási anyagként (3) általános képletű vegyületek helyett 3-hidroxi-3-fenil-propionsav-származékokat alkalmazunk (amelyeket a hidroxil-csoporton megfelelően megvédünk) és amelyekben Y - a reakciósémával analóg módon - megfelelő kilépő csoportot jelent.

2. reakcióséma

A 2. reakciósémán R1 helyén metil-csoportot, R2 helyén metil-csoportot, R4a vagy R4b helyén hidroxil-csoportot és X helyén -NH- csoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületeknek a (2) általános képletű vegyületekből (lásd 1. reakcióséma) történő előállítását mutatjuk be.

A 2. reakciósémán hasonlóképpen enantioszelektív szintézist mutatunk be. Y jelentése ez esetben is kilépő csoport, pl. metoxi-csoport. G jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-

-csoport (pl. megfelelő szilil-védőcsoporttal megvédve) attól függően, hogy R5a és R5b helyén hidrogénatomot vagy R5a vagy R5b helyén hidroxil-csoportot tartalmazó vegyületet kívánunk-e előállítani.

A keto-csoport nátrium-borohidrides redukciója, majd az azt követő gyűrűzárás után - amennyiben G jelentése hidroxilcsoport - a 7,8-transz-diolt 90 % feletti diasztereomer tisztaságban nyerjük. A kívánt esetben végrehajtott éterezést önmagukban ismert módszerekkel végezzük el és ennek során R4a és R5b helyén hidrogénatomot tartalmazó (1*) általános képletű végterméket nyerünk. A megfelelő 7,8-cisz-vegyületet a 7,8-transz-vegyület elválasztása után nyert anyalúgból kromatográfiás tisztítással kapjuk.

Az R' előgyógyszer (prodrug) csoportot olyan (1) általános képletű vegyületekbe visszük be acilezéssel, amelyekben R4a, R4b, R5a és R5b közül legalább az egyik hidroxil-csoportot képvisel. Ezt a hidroxil-vegyületet valamely R'-Z általános képletű vegyülettel hozzuk reakcióba (ahol Z jelentése megfelelő kilépő csoport, pl. halogénatom). A reakciót önmagában ismert módon, pl. a példákban leírtak szerint végezzük el és előnyösen megfelelő bázis jelenlétében dolgozhatunk. Az R4a vagy R4b helyén 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportot és R5a vagy R5b helyén R5' csoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely, R4a vagy R4b helyén 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportot és R5a vagy R5b helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületet valamely R'-Z általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Az R4a vagy R4b helyén hidroxil-csoportot és R5a vagy R5b helyén R5' csoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely olyan (1) általános képletű vegyületet, amelyben R4a és R4b együtt oxigénatomot képez és R5a vagy R5b jelentése hidroxil-csoport, valamely R'-Z általános képletű vegyülettel hozunk reakcióba. Ezután a keto-csoportot hidroxil-csoporttá redukáljuk. Hasonlóképpen olyan (1) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben az "előgyógyszer" csoport a 7-helyzetben helyezkedik el és a hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport a 8-helyzethez kapcsolódik.

A találmány szerinti vegyületek izolálását és tisztítását szokásos módszerekkel végezhetjük el, pl. az oldószer vákuumban történő ledesztillálása és a maradék megfelelő oldó-

szerből történő átkristályosítása útján, vagy valamely szokásos tisztítási módszer (pl. megfelelő hordozón végzett oszlopkromatográfia) alkalmazásával.

A sókat oly módon állíthatjuk elő, hogy a szabad (1) általános képletű vegyületet a kívánt savat tartalmazó megfelelő oldószerben (pl. klórozott szénhidrogének mint pl. metilén-klorid vagy kloroform; vagy kis molekulatömegű alifás alkoholok, pl. etanol, izopropanol) oldjuk, vagy a szabad vegyület fenti oldószerrel képezett oldatához a kívánt savat hozzáadjuk. A sókat szűréssel, kicsapással, a savaddíciós só nem oldó oldószerrel végzett lecsapással vagy az oldószer elpárologtatásával nyerhetjük ki. A kapott sókat meglúgosítással vagy megsavanyítással a szabad vegyületekké alakíthatjuk, amelyekből ismét sókat képezhetünk. Így módon a gyógyászati szempontból nem alkalmas sókat gyógyászatilag alkalmas sókká alakíthatjuk.

A tiszta enantiomereket - különösen a találmányunk előnyös kiviteli alakját képező (1') általános képletű vegyületek tiszta enantiomerjeit - a szakember által ismert módszerekkel állíthatjuk elő, pl. enantioszelektív szintézissel (lásd pl. a reakciósémákat), királis elválasztóoszlopon végzett kromatográfiaszétválasztással, királis reagensekkel végzett származék-képzéssel, a diasztereomerek azt követő szétválasztásával, majd a királis védőcsoport eltávolításával, vagy királis savakkal képezett sóképzéssel, a kapott sók rezolválásával, majd a kívánt vegyületnek a sóból történő felszabadításával, vagy megfelelő oldószerből végzett (frakcionált) kristályosítással. A kapott transz-vegyületeket (pl. R4a és R5b helyén hidrogénatomot tartalmazó (1*) általános képletű vegyületek) legalábbis részben a megfelelő cisz-vegyületekké alakíthatjuk (pl. amelyekben R4b és R5b jelentése hidrogénatom) oly módon, hogy savas körülmények között (pl. 2 ekvivalens sav, mint pl. kénsav jelenlétében) a megfelelő R4a-OH általános képletű vegyületben állni hagyjuk. Hasonlóképpen a cisz-vegyületeket a megfelelő transz-vegyületekké alakíthatjuk. A cisz- és transz-vegyületeket szétválaszthatjuk, pl. kromatográfias úton vagy kristályosítással.

A (2) általános képletű vegyületeket az irodalomból ismert vegyületekből vagy az irodalomban leírt eljárásokkal analóg módon állíthatjuk elő [lásd: Kaminski és tsai: *J. Med. Chem.*, 28, 876-892 (1985)]. Ezeket az eljárásokat pl. a 3. reakciósémán tüntetjük fel.

3. reakcióséma

Az R3 helyén etoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (2) általános képletű vegyület előállítását a 3. reakciósémán mutatjuk be.

A (4) képletű vegyülethez vezető reakciót a szakember által ismert módon hajtjuk végre. A (4) képletű vegyületnek (5) képletű vegyületté történő átalakítását többféleképpen hajtjuk végre. Így pl. Heck-reakciót végezhetünk el [palládium(II)szén-monoxid és etanol alkalmazása] vagy a 6-helyzetben fém-származékot alakítunk ki (lítiummal vagy magnéziummal), majd azt követő Grignard-reakciót végzünk el. A fém-származék képzésének segítségével a 6-helyzetbe más kívánt R3-csoportokat is bevihetünk (pl. fluoratomot, klóratomot vagy karboxil-csoportot). Az (5) képletű vegyület debenzilezését és redukcióját hasonlóképpen önmagában ismert módon végezzük el, pl. hidrogén/Pd(0) felhasználásával. R3 helyén -CO-NR₅R₆ csoportot tartalmazó vegyületek előállítása esetén a származékká történő átalakítást önmagában ismert módon végezzük el (egy észtert amiddá alakítunk) az (5) képletű vegyület szintjén vagy a debenzilezési/redukciós eljárás után.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk. Hasonlóképpen azon (I) általános képletű vegyületeket, amelyek előállítását a példákban nem mutatjuk be, analóg módon vagy a szakember által ismert bármely megfelelő módszerrel szokásos eljárások segítségével készíthetjük el. A példákban alkalmazott "ee" rövidítés enantiomer fölösleget jelent.

Példák

Végtermékek előállítása

1. példa

(7S,8R,9R)-8-Acetoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

1 g (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin, 0,1 g vízmentes nátrium-acetát és 12 ml ecetsavanhidrid elegyét szobahőmérsékleten 4 órán át erőteljesen keverjük. A reakcióelegyet jegesvízbe öntjük, 2 mólos vizes nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük és 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot magasvákuumban alaposan szárítjuk. 0,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,9 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,48 (d, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,72 (dd, 1H), 5,3 (dd, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,33 (s, 5H), 7,45 (d, 1H).

2. példa

(7R,8R,9R)-8-Acetoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és ecetsavanhidrid reakciójával állítjuk elő. Op.: 129-131 °C (diethyl-éter).

3. példa

(7R,8R,9R)-8-Acetoxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és ecetsavanhidrid reakciójával állítjuk elő. Op.: 197-199 °C (diethyl-éter).

4. példa

(7R,8R,9R)-8-Acetoxi-7-etoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-etoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és ecetsavanhidrid reakciójával állítjuk elő. Op.: 182-184 °C (dietyl-éter).

5. példa

(7R,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-propioniloxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

2 g (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és 24 ml propionsavanhidrid elegyét 6 órán át 60 °C-on hevítjük. A reakcióelegyet lehűlés után jegesvízbe öntjük, a pH-t híg vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával 7,5-re állítjuk be és az elegyet 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kálium-karbonát felett szárítjuk és az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk. Az olajos maradékot magasvákuumban erőteljesen szárítjuk, majd kevés ciklohexánnal eldörzsöljük. Színtelen kristályok alakjában 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 106-107 °C (ciklohexán).

6. példa

(7R,8R,9R)-8-Benzoiloxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

5 g (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin, 2,1 g benzoil-klorid és 1,5 g trietyl-amin 60 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett elegyét 60 °C-on 4 órán át hevítjük. A reakcióelegyet lehűtés után jegesvízbe öntjük és 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kevés vízzel mossuk, kálium-karbonát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az olajos maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával és dietyl-éteres eluálással tisztítjuk. Színtelen hab alakjában 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,3 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 3,12 (dd, 3H), 3,4-3,58 (m, 3H), 4,71 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 5,7 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 5H), 7,6 (d, 1H), 7,82 (d, 2H).

7. példa

(7S,8R,9R)-8-Benzoiloxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Kitermelés 1,1 g. Op.: 78-80 °C (dietil-éter).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,3 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,58-3,8 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,89-4,92 (dd, 1H), 5,50-5,55 (dd, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,79-6,80 (d, 1H), 7,18-7,50 (m, 5H), 5,58-5,62 (m, 1H), 7,78-7,80 (d, 2H).

8. példa

(7R,8R,9R)-8-(Metoxi-karbonil-oxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

2 g (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin 30 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett szuszpenzió-jához kis részletekben 0,34 g 80 %-os paraffinos nátrium-hidrid diszperziót adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 0,66 g metil-klór-formiátot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, jégsvízbe öntjük, féltömény vizes sósavval semlegesítjük és kevés etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kevés vízzel mossuk, kálium-karbonát felett szárítjuk és az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk. A szilárd maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával és dietil-éteres eluálással tisztítjuk. 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Op.: 176-177 °C (dietil-éter).

9. példa

(7S,8R,9R)-8-(Metoxi-karbonil-oxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és metil-klór-formiát reakciójával állítjuk elő.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,41 (mp, 2H),

3,65 (mp, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,75-4,80 (dd, 1H), 5,19-5,22 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,71-6,78 (dd, 1H), 7,23-7,39 (mp, 5H), 7,42-7,50 (d, 1H).

10. példa

(7R,8R,9R)-8-Benzoiloxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 82-84 °C (etil-acetát).

11. példa

(7S,8R,9R)-8-Benzoiloxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 78-80 °C (etil-acetát).

12. példa

(7R,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-(4-nitro-benzoiloxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és p-nitro-benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 133-134 °C (diethyl-éter).

13. példa

(7S,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-(4-nitro-benzoiloxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet szintelen hab alakjában a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és p-nitro-benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,29 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,11 (d, 3H), 3,38-3,42 (m, 2H), 3,61-3,78 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,9-4,92 (dd, 1H), 5,58-5,6 (dd, 1H), 6,59

(d, 1H), 6,79-6,82 (d, 1H), 7,22-7,48 (m, 5H), 7,45-7,50 (d, 1H), 8,00-8,05 (d, 2H), 8,30-8,35 (d, 2H).

14. példa

(7S,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-(3-nitro-benzoiloxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet szintelen viszkózus olaj alakjában a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,9R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és 3-nitro-benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,3 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,61-3,80 (m, 2H), 4,55-4,58 (d, 1H), 4,91-4,99 (dd, 1H), 5,55-5,61 (dd, 1H), 6,57-6,58 (d, 1H), 6,80-6,82 (d, 1H), 7,25-7,52 (m, 5H), 7,69-7,88 (m, 1H), 8,15-8,31 (d, 1H), 8,42-8,50 (m, 2H).

15. példa

(7R,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-(3-nitro-benzoiloxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és 3-nitro-benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 73-75 °C (diethyl-éter).

16. példa

(7S,8R,9R)-7-Metoxi-8-(3-nitro-benzoiloxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és 3-nitro-benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 120-122 °C (aceton).

17. példa

(7R,8R,9R)-7-Metoxi-8-(3-nitro-benzoiloxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és 3-nitro-benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 80-84 °C (dietyl-éter).

18. példa

(7S,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-(4-metoxi-benzoiloxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és 4-metoxi-benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 82-83 °C (dietyl-éter).

19. példa

(7R,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-(4-metoxi-benzoiloxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és 4-metoxi-benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 150-151 °C (dietyl-éter).

20. példa

(7R,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-[N,N-(dimetilamino-metilkarboniloxi)]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és in situ készített N,N-dimetil-glicin-klorid-hidroklorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 114-115 °C (dietyl-éter).

21. példa

(7S,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-[N,N-(dimetilamino-metilkarboniloxi)]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-

-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és in situ készített N,N-dimetil-glicin-klorid-hidroklorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 206-207 °C (dietil-éter).

22. példa

(7S,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-[N,N-(dietilamino-karboniloxi)]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és N,N-dietil-karbamoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 50-52 °C.

23. példa

(7R,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-[N,N-(dietilamino-karboniloxi)]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon sárga hab alakjában (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és N,N-dietil-karbamoil-klorid reakciójával állítjuk elő.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,9 (m, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,29-3,50 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 4,76 (dd, 1H), 5,38 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,46 (d, 1H).

24. példa

(7R,8R,9R)-8-(Etilamino-karboniloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon sárgás szilárd anyag alakjában (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és etil-izocianát reakciójával állítjuk elő.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,91-1,0 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,02 (s, 5H), 3,32-3,45 (m, 4H), 4,38 (d, 1H), 4,8 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 6,62-6,70 (d, 2H), 7,12-7,32 (m, 5H), 7,40-7,45 (d, 1H).

25. példa

(7S,8R,9R)-8-(Etilamino-karboniloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon halványbarna szilárd anyag alakjában (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és etil-izocianát reakciójával állítjuk elő.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,90-0,99 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,39-3,50 (m, 4H), 4,31 (d, 1H), 4,69-4,76 (dd, 1H), 5,2-5,28 (dd, 1H), 6,4-6,45 (d, 1H), 6,75-7,90 (d, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,26-7,4 (m, 5H), 7,41-7,45 (d, 1H).

26. példa

(7R,8R,9R)-8-[(+)-Mentiloxikarboniloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és mentil-(+)-klór-formiát reakciójával állítjuk elő. Op.: 127-129 °C (dietyl-éter).

27. példa

(7S,8R,9R)-8-[(+)-Mentiloxikarboniloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és mentil-(+)-klór-formiát reakciójával állítjuk elő. Op.: 63-65 °C (dietyl-éter).

28. példa

(7R,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-[O-(metil-szukcinoiloxi)]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-

-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és monometil-szukcinil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 73-74 °C (diizopropil-éter).

29. példa

(7S,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-[O-(metil-szukcinoiloxi)]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és monometil-szukcinil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 50-51 °C (diethyl-éter).

30. példa

(7R,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-[O-(metil-maloniloxi)]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és monometil-malonil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 70-71 °C (diethyl-éter és diizopropil-éter elegye).

31. példa

(7S,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-[O-(metil-maloniloxi)]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon amorf szilárd anyag alakjában (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és monometil-malonil-klorid reakciójával állítjuk elő.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,1 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,60-3,71 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,70-4,78 (dd, 1H), 5,31-5,39 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,77-6,79 (d, 1H), 7,31 (s, 5H), 7,45-7,50 (d, 1H).

32. példa

(7R,8R,9R)-7-(2-Metoxi-etoxi)-8-[O-(etil-oxaloiloxi)]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon amorf szilárd anyag alakjában (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és monoetil-oxalil-klorid reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,19\text{-}1,22$ (m, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,09 (s, 5H), 3,19 (s, 2H), 3,51-3,64 (m, 2H), 4,19-4,29 (dd, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,81-4,90 (m, 1H), 5,50-5,57 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,69-6,71 (d, 1H), 7,21-7,39 (m, 5H), 7,50-7,52 (d, 1H).

33. példa

(7S,8R,9R)-8-[O-(Etil-oxaloiloxi)]-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon sárgás szilárd anyag alakjában (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és monoetil-oxalil-klorid reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,20\text{-}1,28$ (m, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 2H), 4,19-4,29 (dd, 2H), 4,42-4,48 (s, 1H), 4,80-4,88 (dd, 1H), 5,48-5,51 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,78-6,80 (d, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,49-7,51 (d, 1H).

34. példa

(7R,8R,9R)-8-Formiloxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon (7R,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és fenil-formiát reakciójával állítjuk elő. Op.: $156\text{-}157^\circ\text{C}$ (tetrahydrofuran és dietil-éter elegye).

35. példa

(7S,8R,9R)-8-Formiloxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon zöldessárga szilárd anyag alakjában (7S,8R,9R)-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin és fenil-formiát reakciójával állítjuk elő.

36. példa

(7R,8R,9R)-8-Benzoiloxi-2,3-dimetil-7-(2-metoxi-etoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin

0,50 g (1,36 millimól) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin, 1,0 ml (6,80 millimól) trietil-amin és 1,60 mg (0,01 millimól) DMAP 5,0 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0 °C-on 0,48 ml (4,08 millimól) benzoil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 25 °C-ra hagyjuk felmelegedni, ezen a hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a reakciót telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat hozzáadásával leállítjuk. A szerves fázis elválasztása után a vizes réteget diklór-metánnal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával és 9:1 arányú dietil-éter/trietil-amin eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Színtelen szilárd anyag alakjában 0,59 g (1,25 millimól) cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 91 %. Op.: 130-133 °C (dietil-éter).

37. példa

(7S,8R,9R)-8-Benzoiloxi-2,3-dimetil-7-(2-metoxi-etoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet a 36. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin és benzoil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 135-136 °C (dietil-éter).

38. példa

(7R,8R,9R)-8-[4-(Metoxikarbonil)-benzoiloxi]-2,3-dimetil-7-(2-metoxi-etoxi)-9-fenil-

-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin

0,50 g (1,36 millimól) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin, 1,0 ml (6,80 millimól) trietil-amin és 160 mg (0,01 millimól) DMAP 5,0 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0 °C-on 0,83 g (4,08 millimól) tereftaloil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 25 °C-ra hagyjuk felmelegedni és 2 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 5,0 ml metanolt adunk, további 2 órán át keverjük, majd a reakciót telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat hozzáadásával leállítjuk. A szerves fázis elválasztása után a vizes réteget diklór-metánnal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával és 9:1 arányú dietil-éter/trietil-amin eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Színtelen szilárd anyag alakjában 0,21 g (0,40 millimól) cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 29 %. Op.: 156-160 °C (dietil-éter).

39. példa

(7S,8R,9R)-8-[4-(Metoxikarbonil)-benzoiloxi]-2,3-dimetil-7-(2-metoxi-etoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet a 38. példában ismertetett eljárással analóg módon (7S,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin és monometil-tereftaloil-klorid reakciójával állítjuk elő. Op.: 71 °C (zsugorodás).

40. példa

(7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-7-metoxi-8-(metoxi-acetiloxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. Op.: 73-75 °C (szilikagélen végzett kromatografálás után).

41. példa

(7R,8R,9R)-8-[N,N-(Dietilamino-karboniloxi)]-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.
Op.: 123-124 °C (szilikagélen végzett tisztítás után).

42. példa

**(7S,8R,9R)-8-[N,N-(Dietilamino-karboniloxi)]-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-
-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin**

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.
Op.: 97-98 °C (szilikagélen végzett tisztítás után).

43. példa

**(7R,8R,9R)-7-Metoxi-8-(metoxikarbonil-oxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-
imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin**

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.
Op.: 178-179 °C (szilikagélen végzett tisztítás után).

44. példa

**(7S,8R,9R)-7-Metoxi-8-(metoxikarbonil-oxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-
imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin**

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.
Op.: 90-91 °C (szilikagélen végzett tisztítás után).

45. példa

**(7R,8R,9R)-8-Formiloxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo-
[1,2-h][1,7]naftiridin**

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.
Op.: 152-153 °C (szilikagélen végzett tisztítás után).

46. példa

**(7S,8R,9R)-8-Formiloxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo-
[1,2-h][1,7]naftiridin**

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon sárgás szilárd anyag alakjában állítjuk elő (szilikagélen végzett tisztítás után).

47. példa

(7R,8R,9R)-8-Benzoiloxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.
Op.: 92-93 °C (szilikagélen végzett tisztítás után).

Kiindulási anyagok előállítása

A-példa

6,8-Dibróm-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin

31,8 g 2-amino-3,5-dibróm-piridin, 22 g 3-bróm-2-butanon és 350 ml tetrahidrofuran elegyét 9 napon át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A kiváló csapadékot szűrjük, vákuumban szárítjuk, 1 liter vízben szuszpendáljuk és a szuszpenzió pH-ját 6 mólos vizes nátrium-hidroxid oldattal 8-ra állítjuk be. A kiváló csapadékot szűrjük és vízzel mossuk. 28 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 90 °C felett (zsugorodás).

B-példa

8-Benziloxi-6-bróm-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin

34,8 ml benzil-alkoholt jég-hűtés közben 13,5 g nátrium-hidrid (60 %-os paraffinos szuszpenzió) és 510 ml dimetil-formamid szuszpenziójához csepegtetünk. Az elegyet 1 órán át a gázfejlődés teljessé válásáig keverjük, majd kis részletekben 51,2 g 6,8-dibróm-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridint adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 40 órán át keverjük, 1 liter jegesvízbe öntjük és 3x100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes ammónium-klorid oldattal és vízzel kétszer mossuk, majd vákuumban szárazrapároljuk. A maradékot kevés etil-acetáttal keverjük. A kiváló csapadékot szűrjük és vákuumban szárítjuk. 43,2 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 151-153 °C (etil-acetát).

C-példa

8-Benziloxi-6-etoxikarbonil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin

4 g 8-benziloxi-6-bróm-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin, 0,4 g palládium(II)acetát, 1,33 g trifenil-foszfin, 10 ml trietil-amin és 50 ml etanol elegyét szénmonoxid-atmoszfé-

rában autoklávban (5 bar) 16 órán át hevítjük. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és etil-acetáttal eluáljuk. 2,4 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 140-141 °C (dietil-éter).

D-példa

6-Etoxikarbonil-2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-on

3 g 8-benziloxi-6-etoxikarbonil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin 5 ml etanollal képezett szuszpenziójához 0,5 g 10 %-os palládium/aktívszén katalizátort adunk és 50 bar hidrogén nyomáson 75 °C olajfürdő hőmérsékleten 20 órán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet lehűtjük, a katalizátort szűrjük és a szűrletet vákuumban térfogatának 1/5-ére bepároljuk. A kiváló szintelen csapadékot szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 100:3 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. 0,32 g 6-etoxikarbonil-8-hidroxi-2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridint kapunk.

A címvegyületté történő átalakítás céljából a fentiek szerint kapott terméket kloroformban oldjuk, 1,6 g mangán-dioxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazrapároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 13:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. 0,2 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 138-140 °C (dietil-éter).

E-példa

8-Benziloxi-6-(hidroxi-metil)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin

1,2 g 8-benziloxi-6-etoxikarbonil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin 20 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához szobahőmérsékleten kis részletekben 0,2 g lítium-alumínium-hidridet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd egymásután 0,2 ml vizet, 0,2 ml 6 mólos nátrium-hidroxid oldatot és 0,6 ml vizet adunk hozzá és a 2x50 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vákuumban szárazrapároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 13:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 213-215 °C (aceton).

F-példa

6-(Hidroxi-metil)-2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-8-on

A cím szerinti vegyületet a D-példában ismertetett eljárással analóg módon 8-benziloxi-6-(hidroxi-metil)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridinből palládium-aktívszén jelenlétében végzett debenzilezéssel és hidrogénezéssel állítjuk elő.

G-példa

2,3-Dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-on

a) 500 g (2,35 millimól) 8-amino-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridint (EP-A-299470) és 150 mg 10 %-os palládium-aktívszén katalizátort 5,0 liter 6 n sósavban szuszpendálunk. A szuszpenziót 50 °C-on 10 bar hidrogénnyomáson 24 órán át keverjük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban 2,0 literre bepároljuk. A kapott oldatot diklór-metánnal extraháljuk. A vizes fázis pH-ját tömény ammónium-hidroxid oldattal 4,8-5,0 értékre állítjuk be és diklór-metánnal extraháljuk. Ezt a műveletet tízszer megismételjük. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket izopropanolból kristályosítjuk. Halványbarna kristályok alakjában 334,1 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 178,5 °C (izopropanol).

A cím szerinti vegyületet alternatív módon a következőképpen állíthatjuk elő:

b) 252 g 8-benziloxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin, 84 g nátrium-hidrogén-karbonát és 27 g 10 %-os tisztaságú palládium/aktívszén katalizátor 500 ml metanollal képezett elegyét előbb 40 °C-on 5 bar hidrogén-nyomáson autoklávban 20 órán át hidrogénezzük. A hőmérsékletet ezután 20 °C-ra csökkentjük, a hidrogén-nyomást 2 bar értékre vesszük le és a hidrogénezést a lassú hidrogénfelvétel teljessé válásáig folytatjuk (kb. 10 óra, vékonyrétegekromatográfiás meghatározás szerint). A katalizátort leszűrjük, a szűrőleplenyt 200 ml metanollal mossuk és a szűrletet vákuumban szárazrapároljuk. A maradékot 200 ml kloroformban elkeverjük és az oldhatatlan anyagot leszűrjük. A szűrőleplenyt 150 ml kloroformmal alaposan mossuk és a szűrletet vákuumban szárazrapároljuk. 142 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 178-179 °C (2-propanol).

H-példa

2-Metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-on

A cím szerinti vegyületet a G-a) példában ismertetett eljárással analóg módon, 8-amino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridinből kiindulva (EP-A 299 470) állítjuk elő.

I-példa

3-Formil-2-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-on

A cím szerinti vegyület a G-a) példában ismertetett eljárással analóg módon, 8-amino-2-formil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridinből (EP-A 299 470) kiindulva állítjuk elő.

J-példa

6-Klór-2-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-on

A cím szerinti vegyületet a D-példában ismertetett eljárással analóg módon 8-benziloxi-6-klór-2-metil-imidazo[1,2-a]piridinből (EP-A-299 470) kiindulva, palládium-aktívszén katalizátoron végzett debenzilezéssel/hidrogénezéssel állítjuk elő.

K-példa

6-Klór-3-formil-2-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-on

A cím szerinti vegyületet a D-példában ismertetett eljárással analóg módon, 8-benziloxi-6-klór-3-formil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridinből (EP-A-299 470) kiindulva, palládium/aktívszén katalizátoron végzett debenzilezéssel/hidrogénezéssel állítjuk elő.

L-példa

(7R,8R,9R)-8-Hidroxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

a-módszer

20 g (65 millimól) (7R,8R,9R)-7,8-dihidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridint (WO 98/42707) 350 ml metanolban oldunk, 13,5 g kén-savat adunk hozzá és 50 °C-on 48 órán át keverjük. A reakcióelegyet lehűlés után 250 ml vízbe öntjük és a pH-t telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat hozzáadásával semleges értékre állítjuk be. A kiváló csapadékot szűrjük, szilikagélen végzett kro-

matografálással és dietil-éteres eluálással tisztítjuk. Színtelen kristályok alakjában 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 164-165 °C (2-propanol).

b-módszer

10 g (32,5 millimól) (7R,8R,9R)-7,8-dihidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridint 200 ml vízmentes dimetil-formamidban oldunk, kis részletekben szobahőmérsékleten 1,9 g kereskedelmi forgalomban levő 80 %-os paraffinos nátrium-hidridet adunk hozzá. Ezután 1 óra elteltével 9,1 g (65 millimól) metil-jodid 4 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, hideg vízbe öntjük, 20 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot adunk hozzá. A kíváló sárga csapadékot összegyűjtjük és kidobjuk. A szűrletet etil-acetáttal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel többször mossuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A szilárd maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és dietil-éteres eluálással tisztítjuk. Színtelen kristályok alakjában 2 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 164-165 °C (2-propanol).

M-példa

(7S,8R,9R)-8-Hidroxi-7-metoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a L-példa a-módszerében ismertetett eljárással analóg módon, (7S,8R,9R)-7,8-dihidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridinből kiindulva állítjuk elő. Kitermelés 6 g. Op.: 108-110 °C (szilikagélen végzett tisztítás után).

N-példa

(7R,8R,9R)-7-Etoxi-8-hidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a L-példa a-módszerénél ismertetett eljárással analóg módon, (7R,8R,9R)-7,8-dihidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin, metanol és kénsav reakciójával állítjuk elő. Kitermelés 500 mg. Op.: 188-190 °C (szilikagélen végzett kromatografálás és dietil-éteres eluálás után).

O-példa

(7S,8R,9R)-7-Etoxi-8-hidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a N-példánál kapott anyalúg szilikagélen végzett további tisztításával állítjuk elő. Kitermelés 800 mg. Op.: 143-144 °C.

P-példa

(7R,8R,9R)-8-Hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a L-példa a-módszere szerint 20 g (7R,8R,9R)-7,8-dihidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin és 2-metoxi-etanol reakciójával állítjuk elő. Kitermelés 5 g. Op.: 130-131 °C.

Q-példa

(7S,8R,9R)-8-Hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

A cím szerinti vegyületet a P-példánál kapott anyalúg szilikagélen történő kromatográflásával és dietil-éteres eluálással végzett tisztításával állítjuk elő. 7,8 g szilárd anyagot kapunk. Op.: 131-132 °C.

R-példa

(7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxi-etoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin

0,51 ml (9,67 millimól) kénsavat 1,50 g (4,83 millimól) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin (WO 98/54188) 7,0 ml 2-metoxi-etanollal képezett szuszpenziójához csepegtetünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 6 órán át keverjük, 100 ml vízzel hígítjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesítjük és diklór-metánnal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográflással és 1:1 arányú dietil-éter/trietil-amin eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Színtelen szilárd anyag alakjában 0,40 g (1,08 millimól) cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 22 %. Op.: 155-157 °C (dietil-éter).

Kereskedelmi felhasználhatóság

Az (1) általános képletű vegyületek és sóik értékes farmakológiai tulajdonságaik révén a kereskedelemben alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek a gyomorsavkiválasztást kifejezetten gátolják és melegvérű állatokon - különösen az emberen - kitűnő gyomor- és bélvédő hatást fejtenek ki. A találmány szerinti vegyületeket magasfoku szelektivitás, előnyös hatásidőtartam, különösen jó enterális aktivitás, szignifikáns mellékhatások hiánya és nagy terápiás szélesség jellemzi.

A szabadalmi leírásban használt "gyomor- és bélrendszer védelmé" kifejezésen emlősökön - beleértve az embert - a gyomor-bélrendszeri betegségek megelőzése és kezelése, különösen a gasztrointesztinális gyulladásos betegségek és sérülések, valamint a gyomorsavval összefüggő betegségek megelőzése és kezelése értendő. Idetartoznak pl. az alábbi indikációk: gyomorfekély, nyombélfekély, gastritis, hiperaciditással vagy gyógyszerekkel összefüggő funkcionális gasztropátia, reflux esophagitis, Zollinger-Ellison szindróma, pl. mikroorganizmusok (mint pl. *Helicobacter pylori*), bakteriális toxinok, gyógyszerek (pl. bizonyos gyulladásgátló és reumaellenes gyógyszerek), vegyi anyagok (pl. etanol), gyomorsav vagy stresszhelyzetek által okozott betegségek és rendellenességek.

A találmány szerinti vegyületek kitűnő tulajdonságokkal rendelkeznek és fekélyellenes és gyomorsavkiválasztást gátló hatás meghatározásán alapuló különböző modell-tesztekben az irodalomból ismert vegyületeknél meglepő módon jelentősen hatékonyabbnak bizonyultak. A találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik kiváló tulajdonságuk révén a humán- és állatgyógyászatban alkalmazhatók, különösen a gyomor- és/vagy bélrendszer rendellenességeinek kezelésére és/vagy megelőzésére.

Találmányunk tárgya ennek megfelelően továbbá a találmány szerinti vegyületek felhasználása a fentemlített betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére.

Találmányunk tárgya továbbá a találmány szerinti vegyületek felhasználása a fenti betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként egy vagy több (1) általános képletű vegyületet és/vagy gyógyászatilag alkalmas sóját tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket a gyógyszergyártás önmagukban ismert eljárásaival állíthatjuk elő. A találmány szerinti gyógyászati készítmények a hatóanyagon kívül előnyösen megfelelő gyógyászati excipienseket vagy hordozóanyagokat tartalmaznak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények pl. tabletták, bevonatos tabletták, kapszulák, kúpok, tapaszok (pl. TTS), emulziók, szuszpenziók vagy oldatok formájában állíthatók elő. A találmány szerinti gyógyászati készítmények hatóanyagtartalma előnyösen 0,1-95 %. A gyógyászati készítmény adagolási módját, a hatóanyag felszabadulásának formáját (pl. késleltetett vagy a bélben történő hatóanyagfelszabadulás) és/vagy a hatóanyag hatáskifejtésének időpontját és/vagy a hatás időtartamát az excipiensek és hordozóanyagok megfelelő megválasztásával alakíthatjuk ki.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekben alkalmazott excipiensek és hordozóanyagok megválasztása a szakember tudásához tartozik. A találmány szerinti gyógyászati készítmények oldószeren, gélképzőn, kúpalapokon, tablettá excipienseken és más hatóanyag-hordozókon kívül pl. antioxidánsokat, diszpergálószeret, emulgeálószeret, habzásgátlókat, ízjavító adalékokat, tartósítószeret, szolubilizálószereket, színezőanyagokat, vagy a hatóanyag behatolását elősegítő anyagokat és komplexképző adalékokat (pl. ciklodextrinek) tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket előnyösen orálisan, parenterálisan vagy perkutáns úton adagolhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket a humán gyógyászatban orálisan, előnyösen kb. 0,01 mg/kg testtömeg és kb. 20 mg/kg testtömeg közötti dózisban, előnyösen 0,05-5 mg/kg testtömeg, különösen előnyösen 0,1-1,5 mg/kg testtömeg dózisban adagolhatjuk. A napi hatóanyag-dózist előnyösen 1-4 részletben adhatjuk be. Parenterális adagolás esetén (különösen intravénás adagoláskor) általában alacsonyabb dózisokat alkalmazunk. Az optimális dózis meghatározása minden esetben a szakember tudásához tartozik.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a fenti betegségek kezelése esetén az (1) általános képletű vegyületen vagy gyógyászatilag alkalmas sóján kívül adott esetben további gyógyászati hatóanyagokat tartalmazhatnak. E célra pl. az alábbi hatóanyagokat használhatjuk: nyugtatók (pl. a benzodiazepin-csoportba tartozó hatóanyagok mint pl. diazepam), spazmolitikumok (pl. biamiverin vagy camylofine), antikolinerg hatóanyagok (pl. oxyphencyclimine vagy phencarbamide), helyi érzéstelenítők (pl. tetracain vagy prokain) és esetenként enzimek, vitaminok vagy aminosavak.

Különösen előnyöknek bizonyultak a találmány szerinti vegyületeknek az alábbi típusú hatóanyagokkal képezett kombinációi: a gyomorsavkiválasztást gátló hatóanyagok, pl. H_2 -blokkolók (pl. cimetidine, ranitidine), H^+/K^+ ATPáz inhibitorok (pl. omeprazole, pantoprazole) vagy az un. perifériás antikolinerg szerek (pl. pirenzepine, telenzepine); a főhatás additív vagy szuperadditív fokozása és/vagy a mellékhatások kiküszöbölése vagy csökkentése céljából gasztrikus antagonisták; továbbá antibakteriális hatóanyagok (pl. cefalosporinok, tetraciklinek, penicillinek, makrilidok, nitro-imidazolok vagy alternatív módon bizmut-sók), *Helicobacter pylori* működésének szabályozására. A kombinációkban felhasználható antibakteriális hatóanyagok közül pl. az alábbiakat említjük meg: mezlocillin, ampicillin, amoxicillin, ceflothin, cefoxitin, cefotaxime, imipenem, gentamycin, amikacin, erythromycin, ciprofloxacín, metronidazole, clarithromycin, azithromycin és kombinációik (pl. clarithromycin + metronidazole).

Farmakológia

A találmány szerinti vegyületek kitűnő gasztrikus védőhatását és gyomorsavkiválasztás gátló hatását állatkísérleteken igazoljuk. A teszteknel felhasznált találmány szerinti vegyületeket az előállítási példa számával azonosítjuk.

Gyomorsavkiválasztás gátló hatás vizsgálata perfundált patkánygyomron

A találmány szerinti intravénásan beadott vegyületeknek a gyomorsavkiválasztásra kiváltott hatását pentagastrinnal ingerelt perfundált patkánygyomron határozzuk meg.

A-táblázat

Teszt-vegyület példa sorszáma	Dózis ($\mu\text{mol/kg}$) i.v.	Gyomorsavkiválasztás gátlása (%)
1.	3	100
2.	3	100
3.	3	100
12.	1	100

Módszer

Érzéstelenített patkányok (CD patkányok, nőstény állatok, testtömeg 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. uretán) hasát tracheotomia után középső felső hasi vágással felnyitjuk és a nyelőcsőbe transz-orálisan PVC-katétert illesztünk és a pyloruson keresztül egy másik PVC-katétert illesztünk oly módon, hogy a csövek vége a gasztrikus lumenbe még éppen beérjen. A pylorusból kivezető katéter kifelé egy oldalvágáson keresztül a jobb hasfalba vezet.

Alapos átöblítés után (kb. 50-100 ml) a gyomron folyamatosan 37 °C-on meleg fiziológiai konyhasó-oldatot vezetünk át (0,5 ml/perc, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I). A 15 perces időközökben összegyűjtött effluens pH-ját minden esetben meghatározzuk (pH-mérő 632, üvegelektrod EA 147; $\varnothing = 5$ mm, Metrohm) és a kiválasztott sósavat 0,01 n nátrium-hidroxid oldattal pH 7 értéke történő titrálással meghatározzuk (Dosimat 665 Metrohm).

A gyomorsavkiválasztást kb. 30 perccel az operáció befejezése után (azaz két kezdeti frakció meghatározása után) 1 $\mu\text{g/kg}$ (= 1,65 ml/óra) pentagastrin (bal femorális véna) i.v. folyamatos infúziójával ingereljük. A teszt-vegyületet 60 perccel a folyamatos pentagastrin infúzió megindítása után intravénásan 1 ml/kg dózisban adagoljuk.

Az állatok hőmérsékletét infravörös besugárzással és melegítőlemezekkel (automatikus, rektális hőmérséklet szenzoron keresztül végzett lépésmentes ellenőrzés) 37,8-38 °C állandó értéken tartjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű vegyületek és sóik

[mely képletben

- R1** jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- R2** jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, halogénatom, 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinil-csoport;
- R3** jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, karboxil-, -CO-(1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b}-csoport;
- R4a és R4b** közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoportot vagy R4' csoportot képvisel; vagy R4a és R4b együtt oxigénatomot (-O-) képez;
- R4'** jelentése fiziológiai körülmények között hidroxil-csoport kialakítására alkalmas csoport;
- R5a és R5b** közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidrogénatomot, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoportot vagy valamely R5' csoportot képvisel; vagy R5a és R5b együtt oxigénatomot (-O-) képez;
- R5'** jelentése fiziológiai körülmények között hidroxil-csoport kialakítására alkalmas csoport;
- mimellett R4a és R4b közül az egyik kötelező jelleggel R4' csoportot képvisel és/vagy R5a és R5b közül az egyik kötelező jelleggel R5' csoportot képvisel;
- R6** jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport;

- R7** jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- X** jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;
- R3a** jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és
- R3b** jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy
- R3a és R3b** a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoportot képez].
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sóik, amelyekben
- R1** jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport;
- R2** jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- R3** jelentése hidrogénatom, halogénatom, karboxil-, -CO-(1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, fluor-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoport;
- R4a és R4b** közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy -OR' csoportot képvisel; vagy
- R4a és R4b** együtt -O- (oxigénatomot) képez;
- R5a és R5b** közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy -OR' csoportot képvisel; vagy
- R5a és R5b** együtt -O- (oxigénatomot);
- mimellett **R4a és R4b** közül az egyik kötelező jelleggel -OR' csoportot képvisel és/vagy **R5a és R5b** közül az egyik kötelező jelleggel -OR' csoportot képvisel;
- R6** jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport;
- R7** jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport; és

- X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;
- R3a jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és
- R3b jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy
- R3a és R3b a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoportot képez;
- R' jelentése
- C(O)-NR8R9
 - C(O)-alk-NR8R9,
 - C(O)-alk-C(O)-NR8R9,
 - P(O) (OH)₂,
 - S(O)₂-NR8R9,
 - C(O)-R8,
 - C(O)-C₆H₃R10R11,
 - C(O)-OR8,
 - C(O)-alk-C(O)-R8,
 - C(O)-alk-C(O)-OR8,
 - C(O)-C(O)-R8,
 - C(O)-C(O)-OR8 vagy
 - CH₂-OR8;
- alk jelentése 1-7 szénatomos alkilén-csoport;
- R8 jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport vagy halogénatommal, karboxil-, hidroxil-, szulfo- (-SO₃H), szulfamoil- (-SO₂NH₂), karbamoil- (-CONH₂), 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;
- R9 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;
- R10 jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport és
- R11 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos

alkoxi-csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (1*) általános képletű vegyületek és sóik

[mely képletben

R1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R2 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R3 jelentése hidrogén-, klór-, fluoratom, hidroxil-, difluor-metoxi-metil- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoport;

R_{4a} és R_{4b} közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy -OR' csoportot képvisel; vagy R_{4a} és R_{4b} együtt -O- (oxigénatomot) képez;

R_{5a} és R_{5b} közül az egyik hidrogénatomot és a másik hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy -OR' csoportot képvisel; vagy R_{5a} és R_{5b} együtt -O- (oxigénatomot) képez;

mimellett R_{4a} és R_{4b} közül az egyik kötelező jelleggel -OR' csoportot képvisel és/vagy R_{5a} és R_{5b} közül az egyik kötelező jelleggel -OR' csoportot képvisel;

R₆ jelentése hidrogénatom;

R₇ jelentése hidrogénatom;

X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;

R_{3a} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R_{3b} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R' jelentése

-C(O)-NR₈R₉

-C(O)-alk-NR₈R₉,

-C(O)-alk-C(O)-NR₈R₉,

-P(O) (OH)₂,

-S(O)₂-NR₈R₉,

-C(O)-R₈,

-C(O)-C₆H₃R₁₀R₁₁,

-C(O)-OR₈,

-C(O)-alk-C(O)-OR₈,

-C(O)-C(O)-OR₈ és

-CH₂-OR₈; és

alk jelentése 1-7 szénatomos alkilén-csoport;

R₈ jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport vagy karboxil- vagy szulfo-csoporttal (-SO₃H) helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₁₀ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino- vagy trifluor-metil-csoport és

R₁₁ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport].

4. A 3. igénypont szerinti (1*) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R₁ jelentése metil-csoport;

R₂ jelentése metil-csoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, klóratom, fluoratom, hidroximetil-, difluor-metoximetil- vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoport;

R_{4a} és R_{4b} közül az egyik hidrogénatomot és a másik 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportot képvisel;

R_{5a} és R_{5b} közül az egyik hidrogénatomot és a másik -OR' csoportot képvisel;

R₆ jelentése hidrogénatom;

R₇ jelentése hidrogénatom;

X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;

R_{3a} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, 2-hidroxietil- vagy 2-metoxietil-csoport;

R_{3b} jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport;

R' jelentése

-C(O)-NR₈R₉

-C(O)-alk-NR₈R₉,

- C(O)-alk-C(O)-NR₈R₉,
- P(O)(OH)₂,
- S(O)₂-NR₈R₉,
- C(O)-R₈,
- C(O)-C₆H₃R₁₀R₁₁,
- C(O)-OR₈,
- C(O)-alk-C(O)-OR₈,
- C(O)-C(O)-OR₈ vagy
- CH₂-OR₈;

alk jelentése 1-7 szénatomos alkilén-csoport;

R₈ jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport; vagy karboxil- vagy szulfo-csoporttal (-SO₃H) helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₁₀ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy trifluor-metil-csoport és

R₁₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R' jelentése -C(O)-N(CH₃)₂, -C(O)-N(C₂H₅)₂, -C(O)-NHC₂H₅, -C(O)-CH₂CH₂NH₂, -C(O)-(CH₂)₃NH₂, -C(O)-C(CH₃)₂NH₂, -C(O)-CH₂N(CH₃)₂, -C(O)-CH(NH₂)-CH(CH₃)₂, -C(O)-CH(NH₂)CH(CH₃)C₂H₅, -C(O)-(CH₂)₆C(O)N(CH₃)CH₂CH₂SO₃H, -P(O)(OH)₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)-H, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-CH₂CH₂COOH, -C(O)-CH₃, -C(O)-C₂H₅, -C(O)-C₆H₅, -C(O)-C₆H₄-4-NO₂, -C(O)-C₆H₄-3-NO₂, -C(O)-C₆H₄-4-OCH₃, -C(O)-C₆H₄-4-C(O)-OCH₃, -C(O)-OCH₃, -C(O)-O-mentil-, -C(O)-CH₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-CH₂CH₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OC₂H₅ vagy -CH₂OCH(CH₃)₂.

6. A 3. igénypont szerinti (1*) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R₁ jelentése metil-csoport;

R₂ jelentése metil-csoport;

R₃ jelentése hidrogén-, klór-, fluoratom, hidroximetil-, difluor-metoximetil-csoport vagy -CO-NR_{3a}R_{3b} csoport;

R4a és R4b közül az egyik hidrogénatomot és a másik 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportot képvisel;

R5a jelentése -OR' ;

R5b jelentése hidrogénatom;

R6 jelentése hidrogénatom;

R7 jelentése hidrogénatom;

X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;

R3a jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, 2-hidroxi-etil- vagy 2-metoxi-etil-csoport;

R3b jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport;

R' jelentése

-C(O)-NR₈R₉

-C(O)-alk-NR₈R₉,

-C(O)-R₈,

-C(O)-C₆H₃R₁₀R₁₁,

-C(O)-OR₈,

-C(O)-alk-C(O)-OR₈ vagy

-C(O)-C(O)-OR₈;

alk jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport;

R₈ jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;

R₁₀ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy trifluor-metil-csoport és

R₁₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom.

7. A 3. igénypont szerinti (1*) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R₁ jelentése metil-csoport;

R₂ jelentése metil-csoport;

R₃ jelentése hidrogénatom;

R4a és R4b közül az egyik hidrogénatomot és a másik 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportot képvisel;

- R5a jelentése -OR' ;
 R5b jelentése hidrogénatom;
 R6 jelentése hidrogénatom;
 R7 jelentése hidrogénatom;
 X jelentése -O- (oxigénatom) vagy -NH- ;
 R' jelentése
 -C(O)-NR₈R₉
 -C(O)-alk-NR₈R₉,
 -C(O)-R₈,
 -C(O)-C₆H₃R₁₀R₁₁,
 -C(O)-OR₈,
 -C(O)-alk-C(O)-OR₈ vagy
 -C(O)-C(O)-OR₈;
 alk jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport;
 R₈ jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;
 R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;
 R₁₀ jelentése hidrogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport és
 R₁₁ jelentése hidrogénatom.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R' jelentése -C(O)-N(CH₃)₂, -C(O)-N(C₂H₅)₂, -C(O)-NHC₂H₅, -C(O)-CH₂N(CH₃)₂, -C(O)-H, -C(O)-CH₃, -C(O)-C₂H₅, -C(O)-CH₂OCH₃, -C(O)-C₆H₅, -C(O)-C₆H₄-4-NO₂, -C(O)-C₆H₄-3-NO₂, -C(O)-C₆H₄-4-OCH₃, -C(O)-C₆H₄-4-C(O)-OCH₃, -C(O)-OCH₃, -C(O)-O-mentil-, -C(O)-CH₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-CH₂CH₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OCH₃ vagy -C(O)-C(O)-OC₂H₅.

9. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerinti vegyületet és/vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és szokásos gyógyászati excipienseket és/vagy hordozóanyagokat tartalmaz.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása a gyomor-bélrendszer betegségeinek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

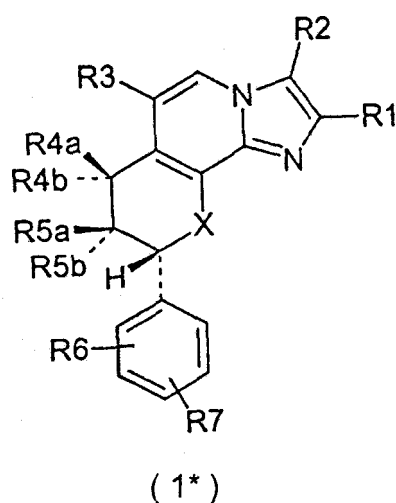
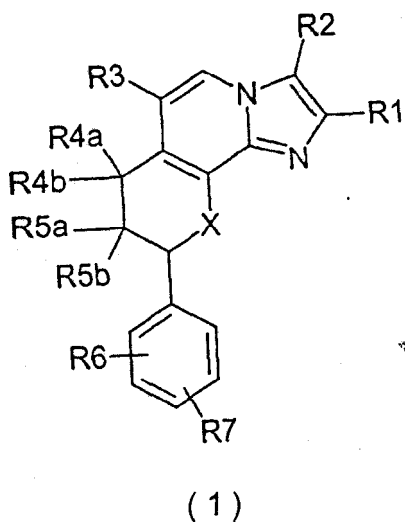
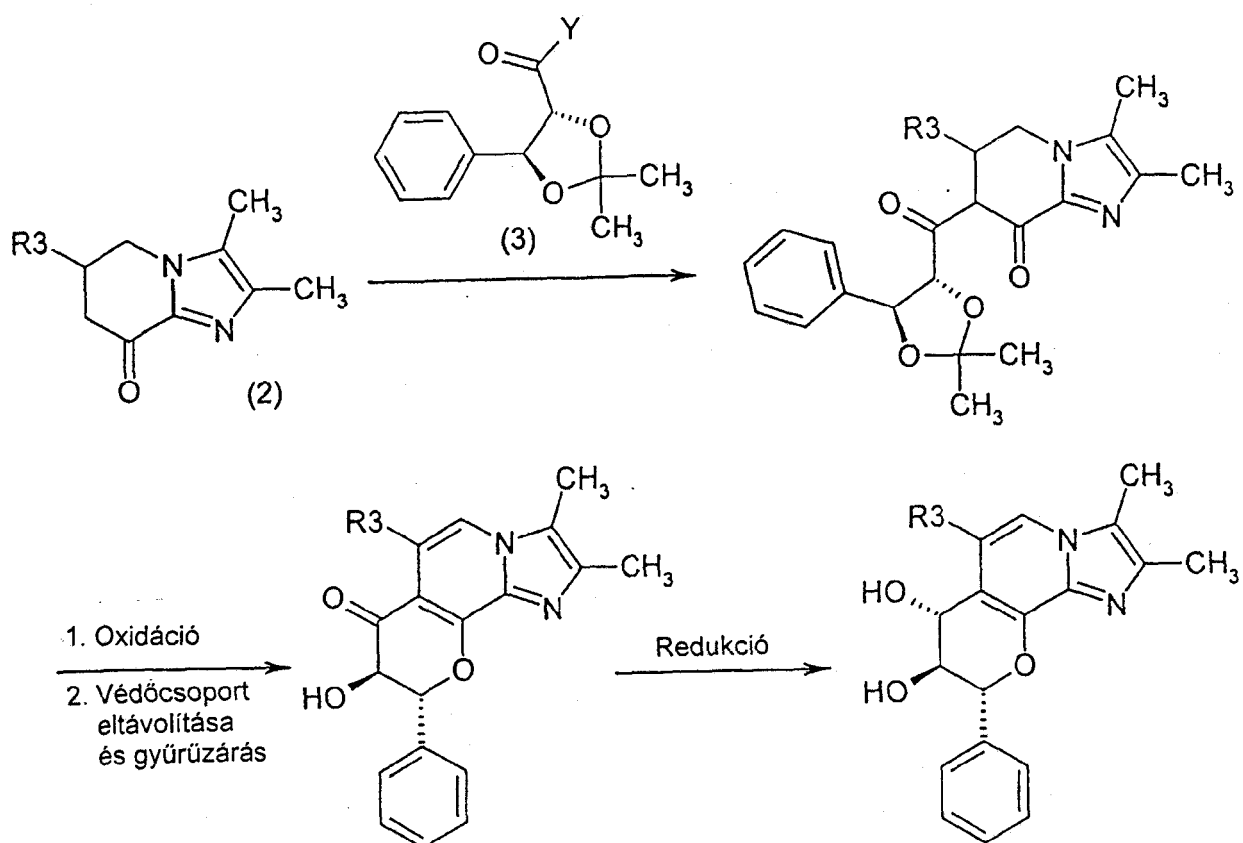
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Jaksócskó Györgyné
1093 Budapest, Kőbánya u. 24.
Tel.: 218 4148 Fax: 218 4506

Zoltai naprak

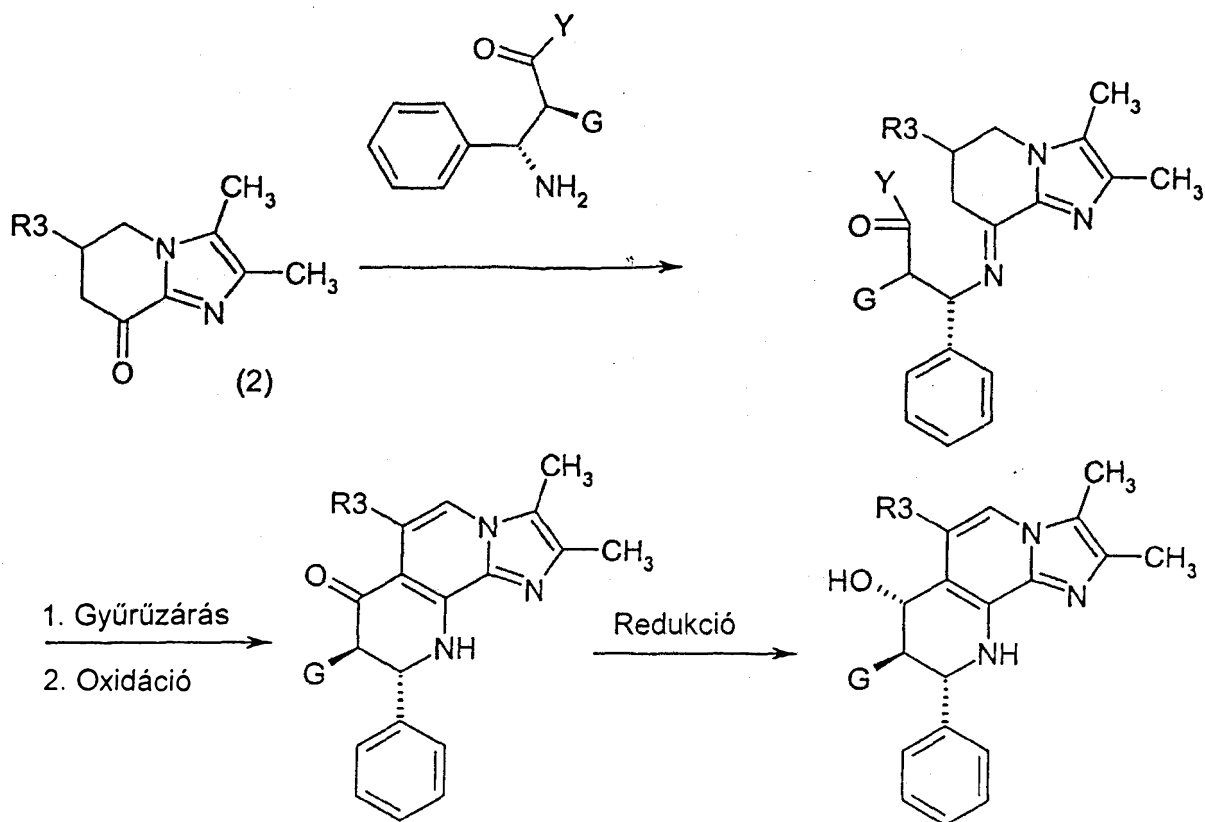
2013. 10. 01.

PK

1. reakcióvázlat

2. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. reakcióvázlat

