

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

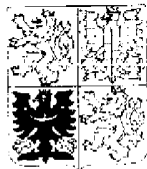
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1675-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05. 11. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.11.96,**
13.11.96, 05.09.97

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19646298,**
96/96118188, 97/19739056

(33) Země priority: **DE, EP, DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/06096**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/21208**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 471/04
A 61 K 31/47

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

(71) Přihlašovatel:

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE
FABRIK GMBH, Konstanz, DE;

(72) Původce:

Gutterer Beate, Allensbach, DE;
Amschler Hermann, Radolfzell, DE;
Ulrich Wolf-Rüdiger, Konstanz, DE;
Martin Thomas, Konstanz, DE;
Bär Thomas, Konstanz, DE;
Hatzelmann Armin, Konstanz, DE;
Sanders Karl, Konstanz, DE;
Beume Rolf, Konstanz, DE;
Boss Hildegard, Konstanz, DE;
Häfner Dietrich, Konstanz, DE;
Kley Hans-Peter, Allensbach, DE;
Goebel Karl-Josef, Radolfzell, DE;

(74) Zastupce:

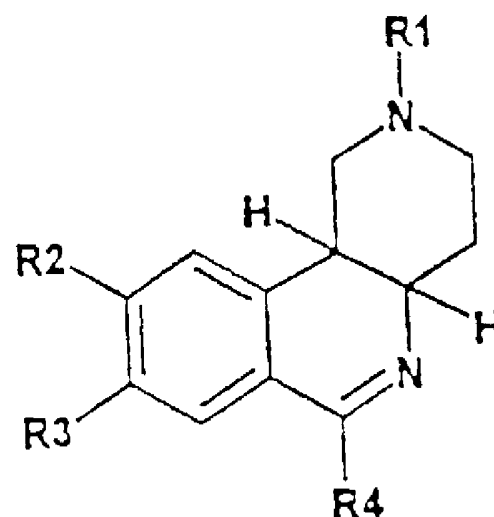
Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Benzonaftyridinové deriváty a farmace-
utický prostředek

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce /I/, ve kterých R1, R2, R3 a
R4 mají v popisu uvedené významy, které jsou
použitelné jako nové účinné bronchiální léky.



CZ 1675-99 A3

Benzonaftyridinové deriváty

Oblast techniky

Vynález se týká nových 6-benzonaftyridinů, které se používají ve farmaceutickém průmyslu pro výrobu farmaceutických prostředků.

5

Dosavadní stav techniky

DE-A 21 23 328 a USP 3,899,494 popisují substituované benzonaftyridiny, které mají výraznou inhibici agregace krevních destiček. EP 247 971 a WO 91/17991 popisují 6-fenylbenzonaftyridiny pro léčení zánětlivých onemocnění dýchacích cest.

10

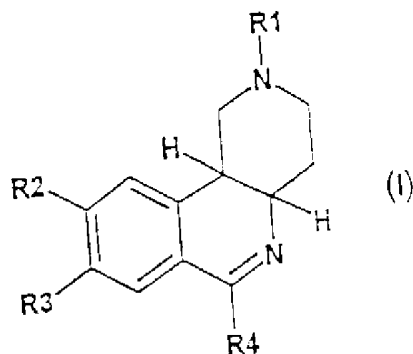
Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I, které se dále popisují podrobněji a liší se od sloučenin podle EP 247 971 nebo WO 91/17991, zvláště substitucí v poloze 6 fenylového kruhu, mají překvapující a zvláště výhodné vlastnosti.

15

Vynález se tedy týká sloučenin vzorce I

20



kde

R1 je 1-4C-alkyl.

R2 je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo 1-4C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,

5 R3 je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo 1-4C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,

nebo ve kterých

R2 a R3 spolu znamenají skupinu 1-2C-alkylendioxy,

R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde

10 R5 znamená atom vodíku, hydroxyl, halogen, nitro, 1-4C-alkyl, trifluormethyl nebo 1-4C-alkoxy,

R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy a

15 R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl, nebo kde R81 a R82 znamenají spolu s atomem dusíku, na který jsou obě navázány, radikál 1-pyrrolidiny, 1-piperidyl, 1-hexahydroazepinyl nebo 4-morfolinyl,

20 a soli těchto sloučenin.

1-4C-alkyl znamená alkylový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 - 4 atomy uhlíku. Je možno uvést například butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, propyl, izopropyl a s výhodou radikály ethyl a methyl.

25 1-4C-alkoxy znamená radikál, který obsahuje navíc k atomu kyslíku alkylový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 - 4 atomy uhlíku. Je možno uvést například butoxy, izobutoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, propoxy, izopropoxy a s výhodou radikály ethoxy a methoxy.

3-7C-cykloalkoxy znamená například cyklopropyloxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy a cykloheptyloxy, z nichž výhodné jsou radikály cyklopropyloxy, cyklobutyloxy a cyklopentyloxy.

3-7C-cykloalkylmethoxy znamená například cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy, cyklopentylmethoxy, cyklohexylmethoxy a cykloheptylmethoxy, z nichž výhodné jsou radikály cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy a cyklopentylmethoxy.

Jako skupinu 1-4C-alkoxy, která je úplně nebo převážně substituovaná atomy fluoru, je možno například uvést 2,2,3,3,3-pentafluorpropoxy, perfluorethoxy, 1,1,2,2-tetrafluorethoxy, 1,2,2-trifluorethoxy, trifluormethoxy, zvláště 2,2,2-trifluorethoxy a s výhodou difluormethoxy.

Skupina 1-2C-alkylendioxy znamená například methylendioxy (-O-CH₂-O-) nebo radikál ethylendioxy (-O-CH₂-CH₂-O-).

Halogen může být v rámci vynálezu atom fluoru, chloru nebo bromu.

1-8C-alkoxy znamená radikály, které obsahují navíc k atomu kyslíku alkylový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 - 8 atomy uhlíku. Příklady, které je možno uvést, jsou oktyloxy, heptyloxy, hexyloxy, pentyloxy, methylbutoxy, ethylpropoxy, butoxy, izobutoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, propoxy nebo s výhodou radikál izopropoxy, ethoxy nebo methoxy.

1-7C-alkyl znamená alkylové radikály s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 - 7 atomy uhlíku. Jako příklady je možno uvést radikály heptyl, izoheptyl (5-methylhexyl), hexyl, izohexyl (4-methylpentyl), neoheptyl (3,3-dimethylbutyl), pentyl, izopentyl (3-methylbutyl), neopentyl (2,2-dimethylpropyl), butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, propyl, izopropyl, ethyl nebo methyl.

3-7C-cykloalkyl znamená radikály cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl.

3-7C-cykloalkylmethyl znamená methylový radikál substituovaný jedním nebo více výše uvedenými 3-7C-cykloalkylovými radikály. Jako příklady je možno uvést cykloalkylmethylové radikály cyklopropylmethyl, cyklobutylmethyl a cyklopentylmethyl.

5 Vhodné soli sloučenin vzorce I - v závislosti na substituci - jsou všechny adiční soli s kyselinami nebo všechny soli s bázemi. Farmakologicky přijatelné soli jsou zvláště soli s organickými a anorganickými kyselinami a bázemi běžně používané ve farmaceutickém průmyslu. Na jedné straně patří mezi vhodné soli ve
10 vodě rozpustné a ve vodě nerozpustné adiční soli s kyselinami jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, dusičná, sírová, octová, citronová, D-glukonová, benzoová a 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, máselná, sulfosalicylová, maleinová, laurová, jablečná, fumarová, jantarová, šťavelová, vinná, embonová,
15 stearová, toluensulfonová, methansulfonová nebo 3-hydroxyl-2-naftoová, přičemž kyseliny se používají při výrobě solí - v závislosti na tom, zda se použije mono- nebo polybázická kyselina a která sůl se požaduje - v ekvimolárním poměru nebo v jiných poměrech.

Na druhé straně - například v případě substituce karboxylové
20 kyseliny - jsou vhodné rovněž soli s bázemi. Jako příklady je možno uvést soli s bázemi jako alkalické kovy (lithium, sodík, draslík) nebo vápník, hliník, hořčík, titan, amonium, meglumin nebo guanidium, přičemž i v tomto případě se používají báze v přípravě solí v ekvimolárním poměru nebo v odlišných poměrech.

25 Farmakologicky nepřijatelné soli, které se mohou získat nejdříve, například jako produkty způsobu výroby sloučenin podle vynálezu v průmyslovém měřítku, se přeměňují na farmaceuticky přijatelné soli v oboru známými způsoby.

Podle zkušeností odborníků v oboru mohou obsahovat
30 sloučeniny podle vynálezu stejně jako jejich soli, například pokud se izolují v krystalické formě, různá množství rozpouštědel. V rámci

vynálezu jsou proto zahrnuty všechny sloučeniny a zvláště všechny hydráty sloučenin vzorce I stejně jako všechny solváty a zvláště všechny hydráty solí sloučenin I.

Zvláště zdůraznit je možno sloučeniny vzorce I, ve kterých

- 5 R1 je 1-4C-alkyl,
- R2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,
- 10 R3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,
- R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde
- R5 znamená atom vodíku, hydroxyl, halogen, nitro, 1-4C-alkyl, trifluormethyl nebo 1-4C-alkoxy,
- 15 R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde
- R7 znamená hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy a
- 20 R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl, nebo kde R81 a R82 znamenají spolu s atomem dusíku, na který jsou obě navázány, radikál 1-piperidyl, 1-hexahydroazepinyl nebo 4-morfolinyl,
- a soli těchto sloučenin.

V jednom z výhodných provedení vynálezu je možno uvést
25 sloučeniny vzorce I, ve kterých

- R1 je 1-4C-alkyl,

- R2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,
- R3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,
- R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde
- R5 znamená atom vodíku, hydroxyl, halogen, nitro, 1-4C-alkyl, trifluormethyl nebo 1-4C-alkoxy,
- R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde
- R7 znamená hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy a
- R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl, nebo kde R81 a R82 znamenají spolu s atomem dusíku, na který jsou obě navázány, radikál 1-piperidyl nebo 1-hexahydroazepinyl,
- nebo soli těchto sloučenin.

Další zvláště výhodné provedení vynálezu představují sloučeniny, ve kterých

- R1 je methyl,
- R2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,
- R3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,
- R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde
- R5 znamená atom vodíku, hydroxyl, 1-4C-alkyl nebo 1-4C-alkoxy,
- R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená hydroxyl, 1-8C-alkoxy nebo 3-7C-cykloalkoxy a

R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-7C-alkyl nebo 3-7C-cykloalkyl, nebo kde R81 a R82 znamenají spolu s atomem dusíku, na který jsou obě navázány, radikál 1-piperidyl, 1-hexahydroazepinyl nebo 4-morfolinyl,

a soli těchto sloučenin.

Výhodnými sloučeninami vzorce I, které je třeba zvláště uvést, jsou látky, ve kterých:

R1 je methyl,

R2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,

R3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,

R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde R5 znamená atom vodíku, hydroxyl, 1-4C-alkyl nebo 1-4C-alkoxy,

R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená hydroxyl, 1-8C-alkoxy nebo 3-7C-cykloalkoxy a

R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-7C-alkyl nebo 3-7C-cykloalkyl,

a soli těchto sloučenin.

Další provedení vynálezu, které je třeba zvláště uvést, zahrnuje sloučeniny, ve kterých:

R1 je methyl,

R2 je methoxy nebo ethoxy,

R3 je methoxy nebo ethoxy,

R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde

R5 znamená atom vodíku,

R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená hydroxyl nebo 1-8C-alkoxy a

5 R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo 5-7C-cykloalkyl, nebo kde R81 a R82 znamenají spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, radikál 1-piperidyl, 1-hexahydroazepinyl nebo 4-morfolinyl,
a soli těchto sloučenin.

10 Jedno z provedení výhodných sloučenin vzorce I jsou látky, ve kterých:

R1 je methyl,

R2 je methoxy nebo ethoxy,

R3 je methoxy nebo ethoxy,

15 R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde

R5 znamená atom vodíku,

R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená hydroxyl nebo 1-8C-alkoxy a

20 R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,
a soli těchto sloučenin.

Zvláště výhodnými sloučeninami vzorce I jsou látky, ve kterých:

R1 je methyl,

R2 je ethoxy,

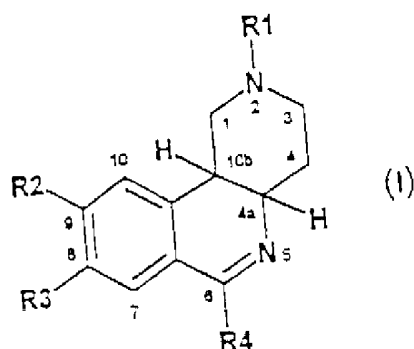
25 R3 je methoxy nebo ethoxy,

R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde

- R5 znamená atom vodíku,
 R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde
 R7 znamená 1-4C-alkoxy a
 R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě
 1-4C-alkyl nebo 5-7C-cykloalkyl, nebo kde R81 a R82 spolu
 s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, znamenají radikál
 1-piperidinyli nebo 1-hexahydroazepinyli,
 a soli těchto sloučenin.

Sloučeniny vzorce I jsou chirální sloučeniny s chirálními centry
 v polohách 4a a 10b

Číslování:



Vynález tedy zahrnuje všechny možné čisté diastereomery
 a čisté enantiomery a jejich směsi v jakémkoli poměru, včetně
 racemátů. Výhodné jsou takové sloučeniny vzorce I, ve kterých jsou
 atomy vodíku, v polohách 4a a 10b ve vzájemné poloze cis. Čisté
 enantiomery cis a jejich směsi v jakémkoli poměru včetně racemátů
 jsou zde zvláště výhodné.

Zvláště výhodné v této souvislosti jsou sloučeniny I, které mají
 v polohách 4a a 10b stejnou absolutní konfiguraci jako sloučenina
 (-)-cis-4-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-methyl-
 dihydrochlorid
 piperidinu s optickou otáčivostí $[\alpha]^{22}_D = -57,1^\circ$ (c = 1, methanol), která
 může být použita jako výchozí materiál podle popisu v DE 42 17 401.

Zvláště je třeba zdůraznit sloučeniny vzorce I, které je možno vyrobit z výchozích sloučenin dihydrochloridu (-)-cis-4-amino-3-(3,4-diethoxyfenyl)-1-methylpiperidinu (příklad F) nebo dihydrochloridu (-)-cis-4-amino-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1-methylpiperidinu (příklad O), a které jsou zvoleny ze skupiny:

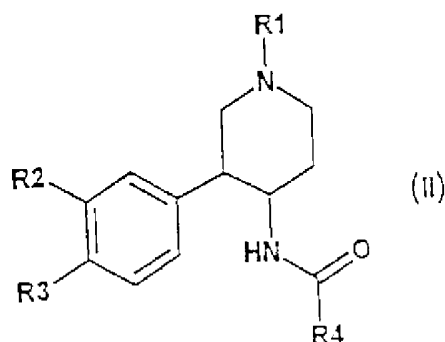
- cis-8,9-diethoxy-6-(4-izopropoxykarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- cis-8,9-diethoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- 10 cis-8,9-diethoxy-6-(4-N-cyklohexyl-N-izopropylaminokarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- cis-8,9-diethoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- 15 cis-8,9-diethoxy-6-[4-(hexahydroazepin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- cis-8,9-diethoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- 20 cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-[4-(hexahydroazepin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;
- 25 1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

a soli těchto sloučenin.

Enantiomery je možno dělit známým způsobem (například výrobou a rozdělením odpovídajících diastereoizomerních sloučenin) nebo metodami stereoselektivní syntézy. Tyto separační způsoby

a metody syntézy se například popisují v EP 247 971 a v DE 42 17 401.

Vynález se dále týká způsobů výroby sloučenin vzorce I, ve kterých mají skupiny R1, R2, R3 a R4 stejné významy jak je uvedeno výše, a jejich solí. Postup zahrnuje cyklokondenzační reakci sloučenin vzorce II



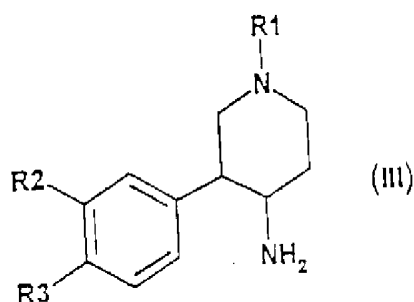
kde R1, R2, R3 a R4 mají výše uvedené významy, a v případě potřeby převedení získaných sloučenin vzorce I na své soli, nebo potom v případě potřeby převedení získaných solí sloučenin vzorce I na volné sloučeniny.

V případě potřeby je možno převádět sloučeniny vzorce I na další sloučeniny vzorce I derivatizací. Například odpovídající kyseliny je možno získat ze sloučenin vzorce I, ve kterých R4 je fenylový radikál, který je substituovaný skupinami R5 a R6 je esterová skupina, kyselou nebo alkalickou hydrolýzou, nebo mohou být připraveny odpovídající amidy reakcí s aminy vzorce HN(R81)R82, ve kterých R81 a R82 mají výše uvedené významy. Reakce se pohodlně provádějí analogicky se známými způsoby, jak se například popisuje v následujících příkladech.

Cyklokondenzace se provádí o sobě známým způsobem reakcí Bischler-Napieralského (např. podle popisu v J. Chem. Soc., 1956, 4280 - 4282) v přítomnosti vhodného kondenzačního činidla jako je například kyselina polyfosforečná, chlorid fosforečný, chlorid fosforitý, oxid fosforečný, thionylchlorid nebo s výhodou oxidochlorid fosforečný ve vhodném rozpouštědle, například vhodném chlorovaném

uhlovodíku jako je chloroform, nebo v cyklickém uhlovodíku jako je toluen nebo xylén, nebo dalším inertním rozpouštědlem jako je acetonitril nebo bez dalšího rozpouštědla s použitím nadbytku kondenzačního činidla, s výhodou při zvýšené teplotě, zvláště při teplotě varu rozpouštědla nebo použitého kondenzačního činidla.

Sloučeniny vzorce II, ve kterých R1, R2, R3 a R4 mají výše uvedené významy, jsou dostupné z odpovídajících sloučenin vzorce III



10

ve kterých R1, R2 a R3 mají výše uvedené významy, reakci sloučenin vzorce R4-CO-X, ve kterých R4 má výše uvedený význam a X je vhodná odštěpitelná skupina, s výhodou atom chloru. Například benzoylace se provádí tak jako v následujících příkladech podle způsobu dle Einhorn, varianta Schotten-Baumann, nebo jak se popisuje v J. Chem. Soc. (C), 197, 1805 - 1808.

Výroba racemických směsí cis/trans a čistých racemátů cis sloučenin vzorce III se například popisuje v US patentu 3,899,494, DE-A 21 23 328 a v DE-A 16 95 782. Čisté enantiomery cis sloučenin vzorce III mohou být získány například způsoby popsány v EP 0 247 971 a v DE 42 17 401.

Sloučeniny vzorce R4-CO-X jsou buď známé, nebo mohou být známým způsobem připraveny.

Látky podle vynálezu se izolují a purifikují o sobě známými způsoby, například destilací rozpouštědla ve vakuu a rekrystalizací získaného zbytku z vhodného rozpouštědla nebo některou běžnou

25

metodou purifikace, jako je například chromatografie na koloně na vhodném nosiči.

Soli se získávají rozpuštěním volné sloučeniny ve vhodném rozpouštědle, například v chlorovaném uhlovodíku jako methylenchlorid nebo chloroform, nebo nízkomolekulární alifatický alkohol (ethynol, izopropanol), které obsahuje požadovanou kyselinu nebo bázi nebo ke kterému se potom požadovaná kyselina nebo báze přidá. Soli se získávají filtrací, opakovaným srážením, srážením látkou, ve které se sloučenina podle vynálezu nerozpouští, nebo odpařením rozpouštědla. Získané soli mohou být přeměněny na volné sloučeniny, které mohou být naopak převedeny na soli alkalizací nebo okyselením. Tímto způsobem je možno převést farmakologicky nepříjemné soli na soli farmakologicky přijatelné.

Následující příklady slouží pro podrobnější ilustraci vynálezu, aniž by jej však omezovaly. Analogickým způsobem nebo odborníkům v oboru známým způsobem s použitím známých postupů je možno také připravit další sloučeniny vzorce I, jejichž příprava se výslovně nepopisuje. Sloučeniny uvedené v příkladech a jejich soli jsou výhodné sloučeniny podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Konečné produkty

1. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-dimethoxy-6-(4-methoxykarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

2,31 g monoethylesteru N-[3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]amidu kyseliny (-)-cis-tereftalové se zahřívá do teploty varu pod zpětným chladičem 4 hodiny v 25 l acetonitrilu a 3 l oxidochloridu fosforečného. Po oddestilování nadbytku oxidu chloridu fosforečného se zbytek rozdělí mezi dichlormethan a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyje vodou, suší

nad síranem sodným a koncentruje. Pevný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu a hlavní frakce produktu se oddělí a produkt se zakoncentruje. Pevný zbytek se rozpustí v malém množství methanolu a k roztoku se přidá jeden ekvivalent vodné HCl a směs se zakoncentruje. Pevný zbytek se rekrystalizuje ze směsi methanol/diethylether. Získá se 1,76 g (70 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě 1,25-hydrochloridu 0,5-hydrátu s teplotou tání 188 - 192 °C (není ostré rozhraní, pomalé rozplývání).

10 Empirický vzorec: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1,25 HCl \times 0,5 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 449,05

Elementární analýza: vypočteno: C 61,52 H 6,34 Cl 9,87 N 6,24

nalezeno: C 61,52 H 6,19 Cl 9,93 N 6,23

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -66^\circ$ (c = 1, methanol).

15 Z odpovídajících výchozích sloučenin popsaných níže se získají analogicky s příkladem 1 následující v názvu uvedené sloučeniny:

2. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-dimethoxy-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

20 Empirický vzorec: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1,1 HCl \times 0,23 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 438,69;

Teplota tání: od přibližně 155 °C; pomalé rozplývání;

Výtěžek: 63 % teorie

25 Elementární analýza: vypočteno: C 63,08 H 6,32 Cl 8,90 N 6,40

nalezeno: C 63,13 H 6,53 Cl 8,81 N 6,54

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -90,8^\circ$ (c = 1, methanol).

3. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-dimethoxy-6-(4-izopropoxykarbonylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

Empirický vzorec: $C_{25}H_{30}N_2O_4 \times 1,15 \text{ HCl} \times 0,8 \text{ H}_2O$;

5 Molekulová hmotnost: 478,79;

Teplota tání: 166 - 170 °C;

Výtěžek: 65 % teorie;

Elementární analýza: vypočteno: C 62,84 H 6,88 Cl 8,53 N 5,86

nalezeno: C 62,92 H 7,06 Cl 8,44 N 6,04

10 Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -40,4^\circ$ (c = 1, methanol).

4. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-diethoxy-6-(4-methoxykarbonylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

15 Empirický vzorec: $C_{25}H_{30}N_2O_4 \times 1,25 \text{ HCl} \times 1,12 \text{ H}_2O$;

Molekulová hmotnost: 485,9;

Teplota tání: 143 - 148 °C;

Výtěžek: 76 % teorie;

Elementární analýza: vypočteno: C 61,79 H 6,97 Cl 8,18 N 5,76

nalezeno: C 61,88 H 6,88 Cl 8,34 N 5,70

20 Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -50,2^\circ$ (c = 1, methanol).

5. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-diethoxy-6-(4-izopropoxykarbonylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

25 Empirický vzorec: $C_{27}H_{34}N_2O_4 \times 1,1 \text{ HCl} \times 0,83 \text{ H}_2O$;

Molekulová hmotnost: 505,64;

Teplota tání: 205 - 209 °C, od přibližně 165 °C mírná aglutinace;

Výtěžek: 69 % teorie;

30 Elementární analýza: vypočteno: C 64,17 H 7,33 Cl 7,72 N 5,65

nalezeno: C 64,29 H 7,37 Cl 7,60 N 5,65

Optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -47,1^\circ$ ($c = 1$, methanol).

6. (-)-cis-6-(4-aminokarbonylfenyl)-8,9-dimethoxyfenyl-2-methyl-
1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

5 V názvu uvedená sloučenina z příkladu 1 se ponechá stát při pokojové teplotě 48 hod ve směsi methanolu a koncentrovaného amoniaku 1 + 1 obj. Po úplném zakoncentrování se pevný zbytek rekrystalizuje ve směsi 1 obj. díl methanolu a 10 obj. dílů diethyletheru. Získá se 51 % teorie v názvu uvedené sloučeniny s
10 teplotou tání $229 - 232^\circ\text{C}$.

Empirický vzorec: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$;

Molekulová hmotnost: 379,46;

Elementární analýza: vypočteno: C 69,64 H 6,64 N 11,07

nalezeno: C 69,41 H 6,54 N 11,00

15 Optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -104,7^\circ$ ($c = 1$, methanol).

7. (-)-cis-6-(4-karboxyfenyl)-8,9-dimethoxyfenyl-2-methyl-
1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

20 Esterová skupina sloučeniny uvedené v názvu příkladu 1 se hydrolyzuje při pokojové teplotě ve směsi methanolu a 2 N roztoku hydroxidu sodného. Po ukončení hydrolýzy se směs neutralizuje přídavkem vodného množství kyseliny chlorovodíkové a suspenze se zakoncentruje (odstranění methanolu. Pevný zbytek se suspenduje pomocí vody a odfiltruje za odsávání. Po důkladném promytí vodou se
25 zbytek na filtru skládá ze sloučeniny uvedené v názvu, která má po usušení teplotu tání $237 - 240^\circ\text{C}$.

Empirický vzorec: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$;

Molekulová hmotnost: 389,46;

Výtěžek: 80 % teorie

30 Elementární analýza: vypočteno: C 67,85 H 6,47 N 7,19

nalezeno: C 68,05 H 6,62 N 7,24

Analogicky s příkladem 7 se získají hydrolýzou odpovídajících esterů popsaných výše následující dvě v názvu uvedené sloučeniny:

- 5 8. (-)-cis-6-(3-karboxyfenyl)-8,9-dimethoxyfenyl-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

Empirický vzorec: $C_{22}H_{24}N_2O_4$;

Molekulová hmotnost: 380,45;

- 10 Výtěžek: 76 % teorie;

Teplota tání: od přibližně 168° pomalá aglutinace, od přibližně 230 °C rozklad;

- 15 9. (-)-cis-6-(4-karboxyfenyl)-8,9-diethoxyfenyl-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

Empirický vzorec: $C_{24}H_{28}N_2O_4$;

Molekulová hmotnost: 408,50;

Výtěžek: 88 % teorie;

- 20 Teplota tání: > 240 °C (rozklad)

Analogicky s příkladem 1 se získají následující v názvech uvedené sloučeniny, ve kterých jsou jako výchozí sloučeniny pro cyklokondenzaci použity piperidiny vhodně substituované v poloze 4. Získávají se popsaným způsobem u výchozí sloučeniny A při použití vhodných monoamidů kyseliny tereftalové.

25

10. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-diethoxy-6-(4-dimethylaminokarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

- 30 Empirický vzorec: $C_{26}H_{33}N_3O_3 \times HCl \times H_2O$;

Molekulová hmotnost: 490,05;

Teplota tání: 142 - 150 °C (pevný pěnový produkt);

Výtěžek: 46 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 63,73 H 7,40 Cl 7,23 N 8,57

nalezeno: C 64,08 H 7,32 Cl 7,48 N 8,31

5

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -28,9^\circ$ (c = 1, methanol).

11. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-diethoxy-6-(4-diizopropylamino-
karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-
 10 naftyridinu

Empirický vzorec: $C_{30}H_{41}N_3O_3 \times HCl \times 1,4 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 553,37;

Teplota tání: 164 - 180 °C (neostré rozhraní);

15 Výtěžek: 30 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 65,12 H 8,16 Cl 6,41 N 7,59

nalezeno: C 64,85 H 8,29 Cl 6,50 N 7,66

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -42,0^\circ$ (c = 1, methanol).

20 12. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-dimethoxy-6-(4-diizopropylamino-
karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridinu

Empirický vzorec: $C_{28}H_{37}N_3O_3 \times HCl \times 2,4 H_2O$;

25 Molekulová hmotnost: 542,32;

Teplota tání: 175 - 185 °C (neostré rozhraní);

Výtěžek: 24 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 62,01 H 7,77 Cl 6,54 N 7,75

nalezeno: C 61,88 H 7,81 Cl 6,68 N 7,73

30 Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -66,6^\circ$ (c = 1, methanol).

13. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-dimethoxy-6-(4-dimethylamino-karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

5

Empirický vzorec: $C_{24}H_{29}N_3O_3 \times HCl \times 0,6 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 454,79;

Teplota tání: 226 - 228 °C (rozkl.);

Výtěžek: 21 % teorie

10 Elementární analýza: vypočteno: C 63,38 H 6,92 Cl 7,80 N 9,24
nalezeno: C 63,10 H 7,13 Cl 8,12 N 9,14

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -58,0^\circ$ (c = 1, methanol).

15 14. Hydrochlorid (+)-cis-8,9-diethoxy-2-methyl-6-[4-(4-morfolino-karbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

Empirický vzorec: $C_{28}H_{35}N_3O_4 \times 1,25 HCl \times H_2O$;

Molekulová hmotnost: 541,20;

Teplota tání: 165 - 170 °C (neostré rozhraní);

20 Výtěžek: 45 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 62,14 H 7,12 Cl 8,19 N 7,76
nalezeno: C 62,30 H 7,21 Cl 7,96 N 7,35

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = +12,4^\circ$ (c = 1, methanol).

25 15. Hydrochlorid (+)-cis-8,9-diethoxy-6-(4-dicyklohexylamino-karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

Empirický vzorec: $C_{36}H_{49}N_3O_3 \times 1,2 HCl \times 1,4 H_2O$;

30 Molekulová hmotnost: 640,78;

Teplota tání: 195 - 202 °C (neostré rozhraní);

Výtěžek: 65 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 67,48 H 8,34 Cl 6,64 N 6,56
nalezeno: C 67,53 H 8,16 Cl 6,62 N 6,71

5 Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = +24,2^\circ$ (c = 1, methanol).

16. Hydrochlorid (+)-cis-8,9-diethoxy-6-(4-N-cyklohexyl-N-izopropyl-aminokarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

10

Empirický vzorec: $C_{33}H_{45}N_3O_3 \times 1,25 HCl \times 1 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 595,33;

Teplota tání: 163 - 195 °C (neostré rozhraní);

Výtěžek: 57 % teorie

15 Elementární analýza: vypočteno: C 66,58 H 8,17 Cl 7,44 N 7,06
nalezeno: C 66,71 H 8,04 Cl 7,42 N 7,25

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = +21,6^\circ$ (c = 1, methanol).

20 17. Hydrochlorid (+)-cis-8,9-diethoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

Empirický vzorec: $C_{32}H_{45}N_3O_3 \times 2 HCl \times 0,9 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 608,88;

Teplota tání: 144 - 162 °C (neostré rozhraní; rozkl.);

25 Výtěžek: 62 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 63,13 H 8,08 Cl 11,65 N 6,90
nalezeno: C 63,29 H 8,18 Cl 11,61 N 6,80

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = +191,7^\circ$ (c = 1, methanol).

18. Hydrochlorid (-)-cis-8,9-diethoxy-6-[4-(hexahydroazepin-1-yl)-
karbonylfenyl]-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridinu

- 5 Empirický vzorec: $C_{30}H_{39}N_3O_3 \times 1,2 \text{ HCl} \times 0,6 \text{ H}_2\text{O}$;
Molekulová hmotnost: 544,23;
Teplota tání: 138 - 154 °C (neostré rozhraní);
Výtěžek: 58 % teorie
Elementární analýza: vypočteno: C 66,21 H 7,66 Cl 7,81 N 7,72
nalezeno: C 66,17 H 7,70 Cl 7,80 N 7,71
10 Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -11,5^\circ$ (c = 1, methanol).

19. Hydrochlorid (-)-cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-(4-diizopropylamino-
karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-
15 naftyridinu

- Empirický vzorec: $C_{29}H_{39}N_3O_3 \times \text{HCl} \times 0,6 \text{ H}_2\text{O}$;
Molekulová hmotnost: 524,92;
Teplota tání: 175 - 179 °C (neostrá);
20 Výtěžek: 67 % teorie
Elementární analýza: vypočteno: C 66,36 H 7,91 Cl 6,75 N 8,01
nalezeno: C 66,28 H 7,99 Cl 6,87 N 7,97
Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -42,7^\circ$ (c = 1, methanol).

25 20. Hydrochlorid (-)-cis-8-ethoxy-9-methoxy-6-(4-diizopropylamino-
karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridinu

- Empirický vzorec: $C_{29}H_{39}N_3O_3 \times 1,03 \text{ HCl} \times 0,94 \text{ H}_2\text{O}$;
30 Molekulová hmotnost: 532,16;
Teplota tání: 176 - 179 °C (neostrá);

Výtěžek: 43 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 65,49 H 7,94 Cl 6,87 N 7,90

nalezeno: C 65,43 H 7,71 Cl 6,86 N 7,99

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -48,0^\circ$ (c = 1, methanol).

5

21. Hydrochlorid (-)-cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-(4-methoxy-
karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridinu

10 Empirický vzorec: $C_{24}H_{28}N_2O_4 \times 1,05 HCl \times 1,27 H_2O$;

Molekulová hmotnost:

Teplota tání: 150 - 160 °C (spékání, neostře rozmezí);

Výtěžek: 89 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 61,37 H 6,78 Cl 7,92 N 5,96

nalezeno: C 61,39 H 6,97 Cl 7,93 N 5,94

15

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -84,3^\circ$ (c = 1, methanol).

22. Hydrochlorid (-)-cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-(3-methoxy-
karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-
20 naftyridinu

Empirický vzorec: $C_{24}H_{28}N_2O_4 \times HCl \times 0,66 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 456,82;

25 Teplota tání: spékání kolem 140 °C, pomalé tání s rozkladem až do
přibližně 150 °C;

Výtěžek: 88 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 63,11 H 6,69 Cl 7,76 N 6,13

nalezeno: C 62,98 H 6,78 Cl 7,89 N 6,07

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -143,1^\circ$ (c = 1, methanol).

23. Hydrochlorid (-)-cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-(4-dibutylamino-karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridinu

- 5 Empirický vzorec: $C_{31}H_{43}N_3O_3 \times 1,1 \text{ HCl} \times 1,17 \text{ H}_2\text{O}$;
Molekulová hmotnost: 566,82;
Teplota tání: 104 - 112 °C (pevný pěnový produkt, pomalé rozplývání);
Výtěžek: 60 % teorie
Elementární analýza: vypočteno: C 65,68 H 8,26 Cl 6,88 N 7,41
nalezeno: C 65,80 H 8,09 Cl 6,97 N 7,49
10 Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -16,2^\circ$ (c = 1, methanol).

24. (-)-cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-[4-(hexahydroazepin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

- 15 Empirický vzorec: $C_{29}H_{37}N_3O_3$;
Molekulová hmotnost: 475,65;
Teplota tání: 136 - 142 °C (neostré rozhraní, spékání od přibližně
20 125 °C);
Výtěžek: 66 % teorie
Elementární analýza: vypočteno: C 73,23 H 7,84 N 8,83
nalezeno: C 73,02 H 8,08 N 8,67
Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -72,5^\circ$ (c = 1, methanol).

25. (-)-cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

- 25
30 Empirický vzorec: $C_{28}H_{25}N_3O_3 \times 0,4 \text{ H}_2\text{O}$;
Molekulová hmotnost: 468,82;
Teplota tání: 79 - 82 °C (neostré rozhraní);

Výtěžek: 43 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 71,70 H 7,70 N 8,96

nalezeno: C 71,78 H 7,71 N 8,97

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -77,2^\circ$ ($c = 1$, methanol).

- 5 Analogicky s příkladem 7 byly získány hydrolyzou popsaných odpovídajících esterů dvě v názvu uvedené sloučeniny.

26. (-)-cis-6-(4-karboxyfenyl)-9-ethoxy-8-methoxyfenyl-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

10

Empirický vzorec: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1,1 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 414,29;

Teplota tání: 240 - 242 °C (rozklad s červeným zbarvením);

Výtěžek: 91 % teorie

- 15 Elementární analýza: vypočteno: C 66,68 H 6,86 N 6,76

nalezeno: C 66,81 H 6,75 N 6,70

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -109,7^\circ$ ($c = 1$, methanol + 1,0 ekvivalentu 0,1 N NaOH).

20 27. (-)-cis-6-(3-karboxyfenyl)-9-ethoxy-8-methoxyfenyl-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

Empirický vzorec: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 0,54 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 404,17;

- 25 Teplota tání: 158 - 170 °C (rozklad);

Výtěžek: 83 % teorie

Elementární analýza: vypočteno: C 68,36 H 6,75 N 6,93

nalezeno: C 68,25 H 6,86 N 6,96

- 30 Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -150,7^\circ$ ($c = 1$, methanol + 1,0 ekvivalentu 0,1 N NaOH).

Výchozí sloučeniny

A. (-)-cis-monomethylester N-[3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]amid kyseliny tereftalové

5 Roztok monomethyltereftaloychloridu (vyrobený z 2,2 g monomethyltereftalátu a thionylchloridu) v 5 ml dichlormethanu se po kapkách přidává při pokojové teplotě v průběhu 10 min k roztoku 3 g (-)-cis-4-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-methylpiperidin (vyrobený extrakcí volné báze dichlormethanem po působení odpovídajícího
10 dihydrochloridu ($[\alpha]^{20}_D = -57,1^\circ$, $c = 1$, methanol) zředěným roztokem hydroxidu sodného) v 10 ml dichlormethanu a 1,9 ml triethylaminu. Po míchání přibližně 2 hod se směs extrahuje přibližně 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická fáze se dále dvakrát promyje vždy 50 ml vody a suší nad síranem sodným. Viskózní zbytek
15 po koncentraci se čistí chromatografií na koloně. Hlavní frakce produktu koncentrovaná ve vakuu poskytuje pevný pěnivý zbytek, který se rekrystalizuje ve směsi methanolu a diethyletheru (přibližně 1 + 1 obj.). Získá se 2,3 g v názvu uvedené sloučeniny s teplotou tání $151 - 152^\circ\text{C}$; výtěžek: 47 % teorie;

20 Empirický vzorec: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$;

Molekulová hmotnost: 412,48;

Elementární analýza: vypočteno: C 66,97 H 6,84 N 6,79

nalezeno: C 66,82 H 6,97 N 6,97

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -74,9^\circ$ ($c = 1$, methanol).

25 Z odpovídajících výchozích látek se analogicky s postupem popsaným v příkladu A získají následující v názvech uvedené sloučeniny:

B. (-)-cis-monomethylester N-[3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]amid kyseliny izoftalové

Empirický vzorec: $C_{23}H_{28}N_2O_5$;

Molekulová hmotnost: 412,49;

Výtěžek: 63 % teorie;

Teplota tání: 122 - 123 °C;

5 Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -30,6^\circ$ ($c = 1$, methanol).

C. (-)-cis-monoizopropylester N-[3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-methyl-
piperidin-4-yl]amid kyseliny tereftalové

10 Empirický vzorec: $C_{25}H_{32}N_2O_5$;

Molekulová hmotnost: 440,54;

Výtěžek: 60 % teorie;

Teplota tání: 136 - 142 °C, (neostrá);

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -48,2^\circ$ ($c = 1$, methanol).

15

D. (-)-cis-monomethylester N-[3-(3,4-diethoxyfenyl)-1-methylpiperidin-
4-yl]amid kyseliny tereftalové

Empirický vzorec: $C_{25}H_{32}N_2O_5$;

20 Molekulová hmotnost: 440,54;

Výtěžek: 55 % teorie;

Teplota tání: 169 - 173 °C (neostrá);

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -66,4^\circ$ ($c = 1$, methanol).

25 V názvu uvedená sloučenina se získá způsobem popsáním
v příkladu A, kde (-)-cis-4-amino-3-(3,4-diethoxyfenyl)-1-
methylpiperidin má optickou otáčivost $[\alpha]^{20}_D = -35,1^\circ$ (dihydrochlorid,
pevný pěnový surový produkt, $c = 1$, methanol) se použije jako
aminová složka.

E. (-)-cis-monoizopropylester N-[3-(3,4-diethoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]amid kyseliny tereftalové

Empirický vzorec: $C_{27}H_{36}N_2O_5$;

5 Molekulová hmotnost: 468,6;

Výtěžek: 63 % teorie;

Teplota tání: 119 - 126 °C (neostrá);

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -51,5^\circ$ (c = 1, methanol).

10 F. Dihydrochlorid (-)-cis-4-amino-3-(3,4-diethoxyfenyl)-1-methylpiperidinu

V názvu uvedená sloučenina se získá analogicky se způsobem popsaným v DE 42 17 401, kde odpovídající 3,4-diethoxysloučeniny se použijí ve výše popsaných příkladech.

15

Empirický vzorec: $C_{16}H_{26}N_2O_2 \times 2 \text{ HCl}$;

Molekulová hmotnost: 351,32, získaný jako pevný pěnový surový produkt;

Teplota tání: smrštění a pomalé rozplývání od přibližně 120 °C,

20 neostré rozmezí tání do přibližně 150 °C;

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -35,1^\circ$ (c = 1, methanol).

G. (-)-cis-N-[3-(3,4-diethoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]-4-(morfolin-4-karbonyl)benzamid

25

Empirický vzorec: $C_{28}H_{37}N_3O_5$;

Molekulová hmotnost: 495,6;

Výtěžek: 71 % teorie;

Teplota tání: 178 - 179 °C;

30 Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -57,3^\circ$ (c = 1, methanol).

H. (-)-cis-N,N-dibutyl-N'-[3-(3,4-diethoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]diamid kyseliny tereftalové

Empirický vzorec: $C_{32}H_{47}N_3O_4 \times 0,25 H_2O$;

5 Molekulová hmotnost: 537,75;

Výtěžek: 76 % teorie;

Teplota tání: 115 - 120 °C;

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -57,0^\circ$ (c = 1, methanol).

10 I. (-)-cis-N-cyklohexyl-N'-[3-(3,4-diethoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]-N-izopropyldiamid kyseliny tereftalové

Empirický vzorec: $C_{33}H_{47}N_3O_4$;

Molekulová hmotnost: 549,76;

15 Výtěžek: 66 % teorie;

Teplota tání: 59 - 64 °C (neostré rozhraní, ztuhlá pěna);

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -39,9^\circ$ (c = 1, methanol).

20 J. (-)-cis-N,N-diizopropyl-N'-[3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]diamid kyseliny tereftalové

Empirický vzorec: $C_{29}H_{41}N_3O_4$;

Molekulová hmotnost: 495,67;

Výtěžek: 91 % teorie;

25 Teplota tání: 75 - 82 °C (neostré rozhraní, ztuhlá pěna);

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -60,1^\circ$ (c = 1, methanol).

K. (-)-cis-N,N-diizopropyl-N'-[3-(4-ethoxy-3-methoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]diamid kyseliny tereftalové

30

Empirický vzorec: $C_{29}H_{41}N_3O_4$;

Molekulová hmotnost: 495,67;

Výtěžek: 89 % teorie;

Teplota tání: 72 - 80 °C (neostré rozhraní, ztuhlá pěna);

- 5 L. (-)-cis-N,N-dibutyl-N'-[3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]diamid kyseliny tereftalové

Empirický vzorec: $C_{31}H_{45}N_3O_4$;

Molekulová hmotnost: 523,73;

- 10 Výtěžek: 90 % teorie;

Teplota tání: 98 - 102 °C;

M. (-)-cis-4-(hexahydroazepin-1-karbonyl)-N-[3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]benzamid

15

Empirický vzorec: $C_{29}H_{39}N_3O_4$;

Molekulová hmotnost: 493,66;

Výtěžek: 98 % teorie;

Teplota tání: 63 - 66 °C (neostré rozhraní, ztuhlá pěna);

20

Následující sloučeniny se získají analogicky se způsobem popsaným v DE 42 17 401, kde se v popisovaných příkladech používají odpovídající 4-ethoxy-3-methoxy nebo 3-ethoxy-4-methoxy sloučeniny:

- 25 N. Dihydrochlorid (-)-cis-4-amino-3-(4-ethoxy-3-methoxyfenyl)-1-methylpiperidinu

Empirický vzorec: $C_{15}H_{24}N_2O_2 \times 2 HCl \times 0,32 H_2O$;

Molekulová hmotnost: 343,06;

- 30 Teplota tání: 241 - 243 °C;

Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -59,5^\circ$ (c = 1, methanol).

O. Dihydrochlorid (-)-cis-4-amino-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1-methylpiperidinu

- 5 Empirický vzorec: $C_{15}H_{24}N_2O_2 \times 2 HCl \times 0,96 H_2O$;
Molekulová hmotnost: 354,52;
Teplota tání: 252 - 254 °C;
Optická otáčivost: $[\alpha]^{20}_D = -65,5^\circ$ (c = 1, methanol).

10 Využití sloučenin

- Sloučeniny podle vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti, které umožňují jejich průmyslovou využitelnost. Jako selektivní inhibitory cyklické nukleotidfosfodiesterázy typu 3 a 4 (PDE3, PDE4), jsou vhodné na jedné straně jako bronchiální léčiva (pro léčení uzávěru dýchacích cest působením dilatace průdušek a stimulace řasinek, ale také působením na zvýšení objemu dýchání a usnadnění vykašlávání), ale na druhé straně zvláště pro léčení poruch protizánětlivé povahy, například dýchacích cest (prevence astmatu), kůže, žaludku, očí a kloubů, které jsou zprostředkovány mediátory jako interferony, členy skupiny tumorového nekrozního faktoru, interleukiny, chemokiny, kolonie stimulujícími faktory, růstovými faktory, lipidovými mediátory (například mj. PAF, faktor aktivující destičky), bakteriálními faktory (například LPS), imunoglobuliny, bezkyslíkaté radikály a příbuzné volné radikály (např. oxid dusnatý, NO), biogenními aminy (např. histamin, serotonin), kininy (např. bradykinin), neurogenními mediátory (jako je substance P, neurokinin), proteiny jako například granulárním obsahem leukocytů (mj. kationtové proteiny eosinofilů) a adherentními proteiny (například integriny). Sloučeniny podle vynálezu působí uvolnění hladkého svalstva, např. v oblasti bronchiálního systému, krevního oběhu
- 15
20
25
30

a vývodných cest. Dále mají vliv na zvyšování frekvence pohybu řasinek, například v bronchiálním systému.

V této souvislosti se sloučeniny podle vynálezu vyznačují nízkou toxicitou, dobrým přijímáním člověkem, dobrou enterální absorpcí a vysokou biologickou dostupností, velkou terapeutickou šíří, nepřítomností významných vedlejších účinků a dobrou rozpustností ve vodě.

V důsledku vlastností inhibujících PDE mohou být sloučeniny podle vynálezu použity jako léčebné látky v humánní a veterinární medicíně, kde mohou například být použity pro léčení a prevenci následujících onemocnění: akutní a chronické (zvláště zánětlivé a alergeny indukované) poruchy dýchacích cest různého původu (bronchitida, alergická bronchitida, bronchiální astma); poruchy se snížením aktivity řasinek nebo se zvýšenými požadavky na funkci řasinek (bronchitida, mukoviscidóza); dermatózy (zvláště proliferativního, zánětlivého a alergického typu) jako například lupénka, toxický a alergický kontaktní ekzém, atopický ekzém, seborrheický ekzém, lichen simplex, vliv oslnění, pruritis v anogenitální oblasti, alopecia areata, hypertrofické jizvy, diskoidní lupus erythematosus, folikulární a rozšířené pyodermiázy, endogenní a exogenní akné, akné rosacea a další proliferativní, zánětlivé a alergické poškození kůže; poruchy na základě nadbytečného uvolňování TNF a leukotrienů, například poruchy artritického typu (revmatoidní artritida, revmatoidní spondylitida, osteoartritida a další artritické stavy), systémová lupus erythematosus, poruchy imunitního systému (AIDS) včetně encefalopatií spojených s AIDS, autoimunitní onemocnění jako je diabetes mellitus (typ I, autoimunitní diabetes), roztroušená skleróza a demyelinizační onemocnění indukované viry, bakteriemi nebo parazity, mozková malárie nebo Lymeská choroba, šokové symptomy (septický šok, endotoxinový šok, sepse způsobená gramnegativními bakteriemi, toxický šokový syndrom a ARDS (syndrom dechové nedostatečnosti dospělých) a rovněž

generalizované záněty v gastrointestinální oblasti (Crohnova choroba a ulcerativní kolitida); onemocnění na základě alergických a/nebo chronických chybných imunologických reakcí v oblasti horních cest dýchacích (nosohltan, nos) a přilehlých oblastí (vedlejší dutiny nosní, 5 oči), jako například alergická nebo chronická rhinitida(sinusitida, alergická konjunktivitida a také nosní polypy; a rovněž poruchy centrálního nervového systému jako jsou poruchy paměti a Alzheimerova choroba, kandidiázy, leishmaniázy a lepra.

V důsledku vazorelaxačních účinků mohou být sloučeniny podle 10 vynálezu použity také pro léčení onemocnění vysokým tlakem různého původu, jako například plicní vysoký tlak a spojené příznaky, pro léčení erektilní dysfunkce nebo ledvinové koliky a koliky močovodů ve spojení s ledvinovými kameny.

V důsledku působení na zvyšování hladiny cAMP mohou být tyto 15 látky použity také pro léčení srdečních onemocnění, která je možno léčit inhibitory PDE, jako například srdeční nedostatečnost a také jako antitrombotické a agregaci destiček inhibující látky.

Vynález se dále týká způsobu léčení savců včetně lidí, který trpí 20 některou z výše uvedených chorob. Způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného a farmakologicky tolerovatelného množství jedné nebo více sloučenin podle vynálezu savci.

Vynález se dále týká sloučenin podle vynálezu pro použití při léčení a/nebo prevenci uvedených onemocnění.

Vynález se také týká použití sloučenin podle vynálezu pro 25 výrobu farmaceutických prostředků, které se používají pro léčení a/nebo prevenci uvedených onemocnění.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků pro léčení a/nebo prevenci onemocnění uvedených výše, které obsahují jednu nebo více sloučenin podle vynálezu.

Látky podle vynálezu jsou také s výhodou vhodné pro kombinaci s jinými látkami, které stimulují cAMP, jako jsou prostaglandiny (PGE₂, PGI₂ a prostacyklin) a jejich deriváty, látky přímo stimulující adenylátcyklázu jako forskolin a příbuzné látky, nebo látky nepřímo stimulující adenylátcyklázu, jako katecholaminy a agonisté adrenergních receptorů, zvláště betamimetika. V kombinaci nebo na základě degradačního - inhibičního působení na cAMP mohou v tomto případě vykazovat synergický účinek. To může například vést k jejich použití v kombinaci s PGE₂ pro léčení plicní hypertenze.

10 Farmaceutické prostředky se připravují metodami, které jsou odborníkům v oboru běžné. Jako farmaceutické prostředky jsou sloučeniny podle vynálezu (= aktivní sloučeniny) buď použity jako takové, nebo v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami, například ve formě tablet, potahovaných tablet, kapslí, čípků, 15 náplastí, emulzí, suspenzí, gelů nebo roztoků, kdy obsah aktivní složky je s výhodou mezi 0,1 a 95 %.

Na základě znalosti v oboru budou odborníkovi zřejmé pomocné látky, které jsou vhodné pro požadované farmaceutické prostředky. Kromě rozpouštědel, gelujících prostředků, mast'ových základů 20 a jiných pomocných látek je možno použít například antioxidantů, dispergačních látek, emulgátorů, ochranných látek, látek zvyšujících rozpustnost nebo látek zvyšujících prostupnost tkáněmi.

Pro léčení onemocnění respiračního traktu se sloučeniny podle vynálezu podávají také s výhodou inhalačně. Pro tento účel se 25 podávají buď přímo jako prášek (s výhodou v mikronizované formě) nebo rozprašováním roztoků nebo suspenzí s obsahem účinných látek. Co se týče přípravků a forem podávání, je možno odkázat například na podrobnosti uvedené v evropském patentu 163 965.

Pro léčení dermatóz se sloučeniny podle vynálezu používají 30 zvláště ve formě takových léků, které jsou vhodné pro místní podávání. Pro výrobu léků se sloučeniny podle vynálezu (= aktivní

sloučeniny) s výhodou mísí s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami a dále zpracovávají za získání vhodných farmaceutických prostředků. Jako vhodné farmaceutické prostředky mohou být uvedeny například prášky, emulze, suspenze, spreje, oleje, mazání, mazání s obsahem tuku, krémy, pasty, gely nebo roztoky.

Prostředky podle vynálezu se připravují známými způsoby. Dávka aktivních sloučenin bude podobná jako u obvyklých inhibitorů PDE. Například při místním podávání (jako například ve formě masti) pro léčení dermatóz dosahují aktivní složky koncentrace například 0,1 až 99 %. Dávka pro inhalační podání je obvykle mezi 0,01 a 10 mg na jedno stříknutí. Běžná dávka při systémové terapii (p. o. nebo i. v.) je mezi 0,1 a 200 mg na podání.

Biologické testy

Při výzkumech inhibice PDE4 na buněčné úrovni má zvláštní význam aktivace zánětlivých buněk. Jako příklad je možno uvést FMLP, produkce superoxidu indukovaná N-formylmethionylleucyl-fenylalaninem neutrofilních granulocytů, která může být měřena jako luminolem zesílená chemiluminiscence. [McPhail LC, Strum SL, Leone PA a Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism, „Immunology Series“ 1992, 57, 47 - 76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)]

Látky, které inhibují chemiluminiscenci a sekreci cytokinů a sekreci mediátorů zesilujících zánět v zánětlivých buňkách, zvláště neutrofilních a eosinofilních granulocytech, jsou látky s inhibičním účinkem PDE4. Tento izoenzym fosfodiesterázového typu je zastoupen zvláště v granulocytech. Jeho inhibice vede ke vzestupu intracelulární koncentrace cyklického AMP a tedy k inhibici aktivace buňky. Inhibice PDE4 látkami podle vynálezu je tedy klíčovým ukazatelem potlačení zánětlivých procesů (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render

bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? *Biochem Pharmacol* 1992, 43, 2041 - 2051; Torphy TJ a další, Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. *Thorax* 1991, 46, 512 - 523; Schudt C a další, Zardaverine: a cyclic AMP PDE3/4 inhibitor, „New Drugs for Asthma Therapy“, 379 - 402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C a další, Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991, 344, 682 - 690; Nielson CP a další, Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocytes respiratory burst. *J. Allergy Clin Immunol* 1990, 86, 801 - 808; Schade a další, The specific type 3 and 4 phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. *European Journal of Pharmacology* 1993, 230, 9 - 14)

15

A. Metody

1. Inhibice PDE izoenzymů

Aktivita PDE byla stanovena metodou Thompson W. J. a Appelman M. M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme; *Adv. Cycl. Nucl. Res.* 1979, 10, 69 - 92, s některými modifikacemi (Bauer A. C. a Schwabe U., An improved assay of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase with QAE Sephadex A-25; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1980, 311, 193 - 198). Testované vzorky obsahovaly 40 mM tris HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl₂, 0.5 μM cAMP nebo cGMP, [³H] cAMP nebo [³H] cGMP (přibližně 50 000 cpm/vzorek), níže popsané látky specifické pro izoenzym PDE, uvedené koncentrace inhibitoru a alikvot enzymového roztoku v celkovém objemu vzorku 200 μl. Zásobní roztoky zkoumaných sloučenin v DMSO byly připraveny v takových koncentracích, že obsah DMSO v testovaných vzorcích nepřekročil 1 % obj. pro zamezení vlivu na aktivitu PDE. Po

30

předinkubaci při 37 °C 5 min byla zahájena reakce přidavkem substrátu (cAMP nebo cGMP). Vzorby byly inkubovány při 37 °C dalších 15 minut. Reakce byla ukončena přidavkem 50 µl 0,2 N HCl. Po ochlazení na ledu 10 minut a přidavku 25 µg 5'-nukleotidázy (z hadího jedu *Crotalus atrox*) byla směs znovu inkubována při 37 °C 10 minut a vzorky byly nanесeny na kolony QAE Sephadex A-25. Kolony byly eluovány 2 ml 30 mM mravenčanu amonného (pH 6,0). Radioaktivita eluátu byla měřena a korigována na odpovídající hodnoty blanku. Podíl hydrolyzovaného nukleotidu nepřekročil v žádném případě 20 % z původní koncentrace substrátu.

PDE1 (Ca^{2+} /kalmodulin-dependentní) z hovězího mozku: inhibice tohoto izoenzymu byla testována v přítomnosti Ca^{2+} (1 mM) a kalmodulinu (100 nM) s použitím cGMP jako substrátu (Gietzen K., Sadorf I. a Bader H., A model for the regulation of the calmodulin-dependent enzymes erythrocyte Ca^{2+} -transport ATPase and brain phosphodiesterase by activators and inhibitors; *Biochem. J.* 1982, 207, 541 - 548).

PDE2 (stimulovaný cGMP) z krysích srdcí byl čištěn chromatograficky [Schudt C., Winder S., Müller B. a Ukena D., Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes; *Biochem. Pharmacol.* 1991, 42, 153 - 162] a testován v přítomnosti cGMP (5 µM) s použitím cAMP jako substrátu.

PDE3 (inhibovaný cGMP) a PDE5 (cGMP - specifický) byly testovány v homogenátech lidských krevních destiček [Schudt C., Winder S., Müller B. a Ukena D., Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes; *Biochem. Pharmacol.* 1991, 42, 153 - 162] s použitím cAMP nebo cGMP jako substrátu.

PDE4 (cAMP - specifický) byl testován v cytosolu lidských polymorfonukleárních leukocytů (PMNL) [izolovaných z koncentrátů leukocytů, viz Schudt C., Winder S., Forderkuntz S., Hatzelmann A. a Ullrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on

human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991, 344, 682 - 690] s použitím cAMP jako substrátu. Pro potlačení aktivity PDE3 pocházející z kontaminujících krevních destiček byl použit inhibitor PDE3
5 motapizon (1 μ M)

2. Inhibice tvorby reaktivních kyslíkatých molekul v lidských PMNL

Tvorba reaktivních kyslíkatých molekul stanovená s pomocí chemiluminiscence zesílené luminolem (Schudt C., Winder S.,
10 Forderkuntz S., Hatzelmann A. a Ullrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991, 344, 682 - 690) a izolace PMNL z lidské krve (Hatzelmann A. a Ullrich V., Regulation of 5-lipoxygenase activity by the glutathione status in
15 human polymorphonuclear leukocytes; Eur. J. Biochem. 1987, 169, 175 - 184) byla prováděna přesně podle popisů v uvedených citacích: dávky stejné velikosti (0,5 ml) buněčné suspenze (10^7 buněk/ml) byly předinkubovány při 37 °C 5 minut v nepřítomnosti nebo přítomnosti testovaných sloučenin v pufrčním roztoku obsahujícím 140 mM NaCl,
20 5 mM KCl, 10 mM HEPES, 1 mM $\text{CaCl}_2/\text{MgCl}_2$, 1 mg/ml glukózy, 0,05 % (hmotnost/objem) BSA (bovinní sérový albumin), 10 mM luminol a 4 μ M mikroperoxidázu. Zásobní roztoky testovaných sloučenin v DMSO byly připraveny v takových koncentracích, že obsah DMSO v testovaných vzorcích nepřekročil 0,1 % objemových - pro
25 zamezení vlivu na aktivitu PDE. Po předinkubaci byly testované vzorky převedeny do měřicího zařízení („Multi-Biolumat“ LB 9505C firmy Berthold (Wildbad, Německo) před stimulací agonistou receptoru FMLP (N-formylmethionylleucylfenylalanin, 100 nM). Chemiluminiscence byla zaznamenávána kontinuálně 3 minuty; z ní
30 byly vypočteny hodnoty AUC.

3. Statistické vyhodnocení

Hodnoty IC_{50} byly určeny z křivek závislosti inhibice na koncentraci metodou nelineární regrese programem GraphPad InPlot™ (GraphPad Software Inc., Philadelphia, USA).

5

B. Výsledky

V tabulce 1 níže jsou uvedeny inhibiční koncentrace stanovené podle oddílu A1 (inhibiční koncentrace jako $-\log IC_{50}$ (mol/l) pro sloučeniny podle vynálezu pro různé izoenzymy PDE. Počty sloučenin odpovídají počtům příkladů.

10

Tabulka 1

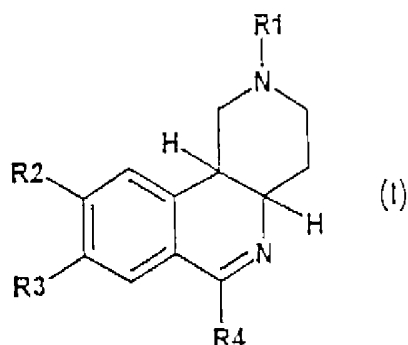
Sloučenina	PDE5	PDE4	PDE3	PDE2	PDE1
	[-log IC_{50} , mol/l]				
3		6,45	7,14		
4	5,45	7,54	6,67	4,80	< 4
5		7,75	7,15		
11		7,85	7,23		
16		7,96	6,73		
17		7,94	6,38		
18		7,87	6,74		
19		8,18	7,56		
21		7,67	6,34		
23		8,56	6,64		
24		8,51	7,64		

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny vzorce I

5



kde

10

R1 je 1-4C-alkyl,

R2 je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo 1-4C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,

15

R3 je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo 1-4C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru, nebo ve kterých

R2 a R3 spolu znamenají skupinu 1-2C-alkylendioxy,

R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde

20

R5 znamená atom vodíku, hydroxyl, halogen, nitro, 1-4C-alkyl, trifluormethyl nebo 1-4C-alkoxy,

R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy a

25

R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl, nebo kde R81 a R82 znamenají spolu

s atomem dusíku, na který jsou obě navázány, radikál 1-pyrrolidiny, 1-piperidy, 1-hexahydroazepiny nebo 4-morfoliny, a soli těchto sloučenin.

5 2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R1 je 1-4C-alkyl,

R2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,

10 R3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,

R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde

15 R5 znamená atom vodíku, hydroxyl, halogen, nitro, 1-4C-alkyl, trifluormethyl nebo 1-4C-alkoxy,

R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy a

20 R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl, nebo kde R81 a R82 znamenají spolu s atomem dusíku, na který jsou obě navázány, radikál 1-piperidy, 1-hexahydroazepiny nebo 4-morfoliny,

a soli těchto sloučenin.

25

3. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R1 je methyl,

R2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,

R3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 1-2C-alkoxy, který je úplně nebo převážně substituovaný atomy fluoru,

5 R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde

R5 znamená atom vodíku, hydroxyl, 1-4C-alkyl nebo 1-4C-alkoxy,

R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená hydroxyl, 1-8C-alkoxy nebo 3-7C-cykloalkoxy a

10 R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-7C-alkyl nebo 3-7C-cykloalkyl, nebo kde R81 a R82 znamenají spolu s atomem dusíku, na který jsou obě navázány, radikál 1-piperidyl, 1-hexahydroazepinyl nebo 4-morfolinyl,

a soli těchto sloučenin.

15

4. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, kde

R1 je methyl,

R2 je methoxy nebo ethoxy,

R3 je methoxy nebo ethoxy,

20 R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde

R5 znamená atom vodíku,

R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená hydroxyl nebo 1-8C-alkoxy a

25 R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo 5-7C-cykloalkyl, nebo kde R81 a R82 znamenají spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou

připojeny, radikál 1-piperidyl, 1-hexahydroazepinyl nebo 4-morfolinyl,

a soli těchto sloučenin.

5 5. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R1 je methyl,

R2 je ethoxy,

R3 je methoxy nebo ethoxy,

R4 je fenylový radikál substituovaný skupinami R5 a R6, kde

10 R5 znamená atom vodíku,

R6 znamená CO-R7 nebo CO-R8, kde

R7 znamená 1-4C-alkoxy a

15 R8 znamená N(R81)R82, kde R81 a R82 jsou nezávisle na sobě 1-4C-alkyl nebo 5-7C-cykloalkyl, nebo kde R81 a R82 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, znamenají radikál 1-piperidinyl nebo 1-hexahydroazepinyl,

a soli těchto sloučenin.

20 6. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, ve kterých atomy vodíku v polohách 4a a 10b jsou ve vzájemné konfiguraci cis, nebo soli těchto sloučenin.

25 7. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, které mají v polohách 4a a 10b stejnou absolutní konfiguraci jako sloučenina dihydrochlorid (-)-cis-4-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-methylpiperidinu s optickou otáčivostí $[\alpha]^{22}_D = -57,1^\circ$ (c = 1, methanol), která může být použita jako výchozí materiál.

8. Sloučenina zvolená ze skupiny

cis-8,9-diethoxy-6-(4-izopropoxykarbonylfenyl)-2-methyl-
1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

5 cis-8,9-diethoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-methyl-
1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

cis-8,9-diethoxy-6-(4-N-cyklohexyl-N-izopropylamino-
karbonylfenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridin;

10 cis-8,9-diethoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-methyl-
1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

cis-8,9-diethoxy-6-[4-(hexahydroazepin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-
methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

15 cis-8,9-diethoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-methyl-
1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-
methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-
methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

20 cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-[4-(hexahydroazepin-1-yl-
karbonyl)fenyl]-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-
hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-
methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

25 a soli těchto sloučenin, které je možno vyrobit z výchozích
sloučenin dihydrochloridu (-)-cis-4-amino-3-(3,4-diethoxyfenyl)-
1-methylpiperidinu nebo dihydrochloridu (-)-cis-4-amino-3-(3-
ethoxy-4-methoxyfenyl)-1-methylpiperidinu.

9. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e obsahuje jednu nebo více sloučenin podle nároku 1 spolu
s běžnými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami
a/nebo nosiči.

5

10. Použití sloučenin podle nároku 1 pro výrobu farmaceutických
prostředků pro léčení onemocnění dýchacích cest a/nebo
dermatóz.

10

Zastupuje: