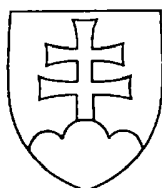


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **28. 3. 2001**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **00106696.8**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 3. 2000**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 2. 2003**  
Vestník ÚPV SR č.: **2/2003**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky  
v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: **PCT/EP01/03507**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: **WO01/72754**

(11), (21) Číslo dokumentu:

# 1387-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

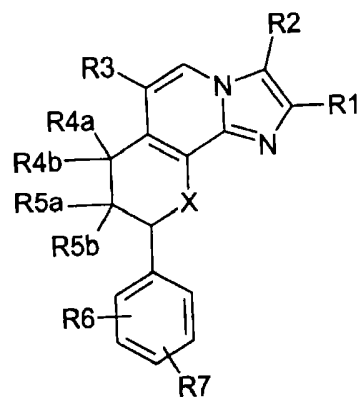
(51) Int. Cl.7 :

**C07D491/14,  
C07D471/14,  
A61K 31/435,  
A61K 31/415,  
A61P 1/04  
//(C07D471/14,  
C07D235:00,  
C07D221:00)  
(C07D491/14,  
C07D311:00,  
C07D235:00,  
C07D221:00)**

- (71) Prihlasovateľ: **ALTANA Pharma AG, Konstanz, DE;**  
(72) Pôvodca: **Senn-Bilfinger Jörg, Konstanz, DE;  
Buhr Wilm, Konstanz, DE;  
Simon Wolfgang-Alexander, Konstanz, DE;  
Postius Stefan, Konstanz, DE;  
Kromer Wolfgang, Konstanz, DE;**  
(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Alkylové imidazopyridínové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

- (57) Anotácia:  
Sú opísané alkylové imidazopyridínové deriváty všeobecného vzorca (I), farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie na liečenie gastrointestinálnych chorôb.



(I)

- 1 -

Alkylované imidazopyridínové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

### Oblasť techniky

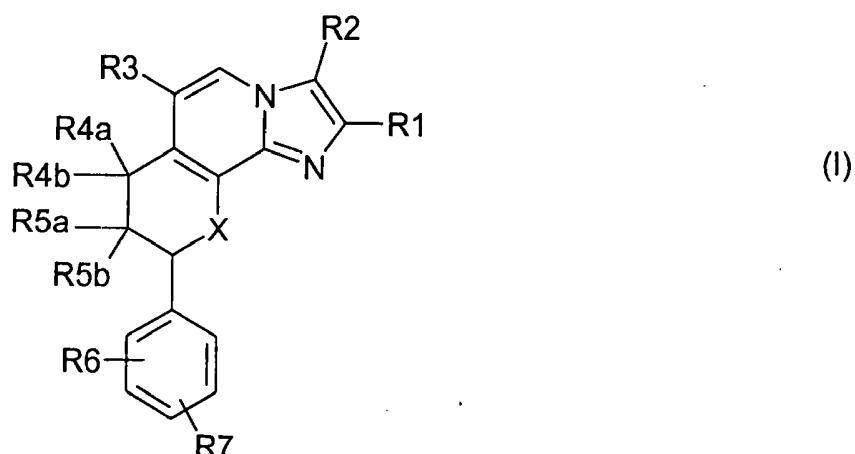
Vynález sa týka alkylovaných imidazopyridínových derivátov, ktoré sa používajú vo farmaceutickom priemysle ako účinné zlúčeniny na výrobu liekov.

### Doterajší stav techniky

US patent 4 468 400 opisuje tricyklické imidazol[1,2-a]pyridíny s rôznymi kruhovými systémami fúzovanými na imidazopyridínovú základnú štruktúru, ktoré by mali byť vhodné na liečenie peptických vredov. Medzinárodná patentová prihláška WO 95/27714 opisuje určité substituované tricyklické imidazol[1,2-a]pyridíny, o ktorých sa uvádza, že reverzibilne inhibujú sekréciu žalúdočnej kyseliny, a že sú užitočné na prevenciu a liečenie gastrointestinálnych zápalových ochorení. Medzinárodná patentová prihláška WO 98/42707 opisuje tetrahydroimidazol[1,2-h]-[1,7]naftyridíny, ktoré sú vhodné na prevenciu a liečenie gastrointestinálnych ochorení. WO 98/54188 opisuje fúzané dihydropyrány, o ktorých sa uvádza, že sú vhodné na liečenie peptických vredových chorôb.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú alkylované imidazopyridínové deriváty všeobecného vzorca I



kde

R1 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl alebo hydroxy-1-4C-alkyl,

R2 je vodík, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl, halogén, 2-4C-alkenyl alebo 2-4C-alkinyl,

R3 je vodík, halogén, trifluórmetyl, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, 2-4C-alkinyl, karboxyl, -CO-1-4C-alkoxy, hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, fluór-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl alebo radikál -CO-NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>,

jeden zo substituentov R<sub>4a</sub> a R<sub>4b</sub> je vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-alkylkarbonyloxy alebo radikál R<sub>4'</sub>, alebo R<sub>4a</sub> a R<sub>4b</sub> spolu sú O (kyslík) alebo 1-7C-alkylidén,

kde R<sub>4'</sub> je radikál, z ktorého sa za fyziologických podmienok vytvorí hydroxylová skupina,

jeden zo substituentov R<sub>5a</sub> a R<sub>5b</sub> je vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a druhý je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-alkylkarbonyloxy alebo radikál R<sub>5'</sub>, alebo R<sub>5a</sub> a R<sub>5b</sub> spolu sú O (kyslík) alebo 1-7C-alkylidén,

kde R<sub>5'</sub> je radikál, z ktorého sa za fyziologických podmienok vytvorí hydroxylová skupina,

alebo v ktorom

jeden zo substituentov R<sub>4a</sub> a R<sub>4b</sub> na jednej strane a jeden zo substituentov R<sub>5a</sub> a R<sub>5b</sub> na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a zvyšné substituenty v každom prípade spolu vytvárajú 1-4C-alkyléndioxylový radikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5a</sub> a R<sub>5b</sub> musia mať význam 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl alebo kde buď R<sub>4a</sub> a R<sub>4b</sub> alebo R<sub>5a</sub> a R<sub>5b</sub> spolu musia byť 1-7C-alkylidén,

R6 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxykarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino alebo trifluórmetyl,

R7 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy, a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, a R3b je vodík, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, alebo kde

R3a a R3b spolu, včítane dusíkového atómu, na ktorý sú naviazané, sú pyrrolidino, piperidino alebo morfolinoradikál, a ich soli.

1-4C-alkyl znamená priame alebo rozvetvené alkylové radikály s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú butylový radikál, izobutylový radikál, *sek*-butylový radikál, *terc*-butylový radikál, propylový radikál, izopropylový radikál, etylový radikál a metylový radikál.

1-4C-alkoxy znamená radikály, ktoré okrem atómu kyslíka obsahujú priamy alebo rozvetvený alkylový radikál s 1 až 4 atómami uhlíka. Príklady, ktoré môžu byť uvedené sú butoxyradikál, izobutoxyradikál, *sek*-butoxyradikál, *terc*-butoxyradikál, propoxyradikál, izopropoxyradikál a výhodne etoxyradikál a metoxyradikál.

1-C-alkoxy-1-4C-alkyl znamená jeden z vyššie uvedených 1-4C-alkylových radikálov, ktorý je substituovaný jedným z vyššie uvedených 1-4C-alkoxyradikálov. Príklady, ktoré môžu byť uvedené sú metoxymetylový radikál, metoxyetylový radikál a butoxyetylový radikál.

Hydroxy-1-4C-alkyl znamená vyššie uvedené 1-4C-alkylové radikály, ktoré sú substituované hydroxylovou skupinou. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú hydroxymetylový radikál, 2-hydroxyetylový radikál a 3-hydroxypropylový radikál.

Halogén v rámci významu podľa predkladaného vynálezu je bróm, chlór alebo fluór.

2-4C-Alkenyl znamená priame alebo rozvetvené alkenylové radikály s 2 až 4 atómami uhlíka. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú 2-butenylový radikál, 3-butenylový radikál, 1-propenylový radikál, 2-propenylový radikál (alylový radikál) a vinylový radikál.

2-4C-Alkynyl znamená priame alebo rozvetvené alkynylové radikály s 2 až 4 atómami uhlíka. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú 2-butylylový radikál, 3-butylylový radikál a výhodne 2-propinylový radikál (propargylový radikál).

Fluór-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl znamená jeden z vyššie uvedených 1-4C-alkylových radikálov, ktorý je substituovaný fluór-1-4C-alkoxyradikálom. Fluór-1-4C-

alkoxy je v tomto prípade jeden z vyššie uvedených 1-4C-alkoxyradikálov, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom. Príkladmi 1-4C-alkoxy úplne alebo čiastočne substituovaných, ktoré môžu byť uvedené, sú 1,1,1,3,3,3-hexafluór-2-propoxyradikál, 2-trifluórmetyl-2-propoxyradikál, 1,1,1-trifluór-2-propoxyradikál, perfluór-*terc*-butoxyradikál, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluór-1-butoxyradikál, 4,4,4-trifluór-1-butoxyradikál, 2,2,3,3,3-pentafluórpropoxyradikál, perfluóretoxyradikál, 1,2,2-trifluór-etoxyradikál, najmä 1,1,2,2-tetrafluóretoxyradikál, 2,2,2-trifluóretoxyradikál, trifluór-metoxyradikál a výhodne difluórmetoxyradikál.

1-7C-alkyl znamená priamy alebo rozvetvený alkylový radikál s 1 až 7 atómami uhlíka. Príklady, ktoré môžu byť uvedené sú heptylový radikál, izoheptylový radikál (5-metylhexylový radikál), hexylový radikál, izohexylový radikál (4-metylpentylový radikál), neohexylový radikál (3,3-dimetylbutylový radikál), pentylový radikál, izopentylový radikál (3-metylbutylový radikál), neopentylový radikál (2,2-dimetylpropylový radikál), butylový radikál, izobutylový radikál, *sek*-butylový radikál, *terc*-butylový radikál, propylový radikál, izopropylový radikál, etylový radikál a metylový radikál.

2-7C-alkenyl znamená priame alebo rozvetvené alkenylové radikály s 2 až 7 atómami uhlíka. Príklady, ktoré môžu byť uvedené sú 2-butenylový radikál, 3-butenylový radikál, 1-propenylový radikál, 2-propenylový radikál (alylový radikál) a vinylový radikál. Výhodné sú 2-4C-alkenyllové radikály.

Fen-1-4C-alkyl znamená jeden z vyššie uvedených 1-4C-alkylových radikálov, ktorý je substituovaný fenylovým radikálom. Výhodné sú fenetylový radikál a zvlášť benzylový radikál.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy znamená jeden z vyššie uvedených 1-4C-alkoxyradikálov, ktorý je substituovaný ďalším 1-4C-alkoxyradikálom. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú radikály ako 2-(metoxy)etoxy ( $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ) a 2-(etoxy)etoxy ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ).

1-4C-Alkylkarbonyl znamená radikál, ktorý okrem karbonylovej skupiny obsahuje jeden z vyššie uvedených 1-4C-alkylových radikálov. Príkladom, ktorý môže byť uvedený je acetylový radikál.

1-4C-Alkylkarbonyloxy znamená 1-4C-alkylkarbonylovú skupinu, ktorá je naviazaná na kyslíkový atóm. Príkladom, ktorý môže byť uvedený, je acetoxylradikál ( $\text{CH}_3\text{CO-O-}$ ).

1-7C-alkylidén znamená jeden z vyššie uvedených 1-7C-alkylových radikálov, ale naviazaných dvojitou väzbou. Príklady, ktoré môžu byť uvedené sú izopropylidénový radikál ( $(\text{CH}_3)_2\text{C=}$ ) a najmä metylénový radikál ( $\text{H}_2\text{C=}$ ).

Radikálom, z ktorého sa vytvorí hydroxylová skupina za fyziologických podmienok, sa rozumie radikál  $\text{-OR'}$ , kde skupina  $\text{R'}$  je hydrolyticky odštiepiteľná skupina v tele človeka alebo zvieratá s vytvorením radikálu  $\text{-OH}$  a netoxického zlúčeniny  $\text{R'OH}$ . Preto radikál  $\text{R'}$  sa môže označiť ako skupina chrániaca hydroxylovú skupinu alebo ako "prekurzorový" radikál. Takéto hydroxy chrániace skupiny alebo "prekurzorové" radikály sú známe, okrem iného, z patentových prihlášok a patentov DE 4308095, WO 95/14016, EP 694547, WO 95/11884, WO 94/05282 a US 5 432 183. Napríklad môžu byť uvedené radikály  $\text{R'}$  všeobecného vzorca  $\text{-C(O)R}$ ,  $\text{-C(O)NRaRb}$ ,  $\text{-P(O)ORaORb}$  alebo  $\text{-S(O)}_2\text{OR}$ , kde  $\text{R}$ ,  $\text{Ra}$  a  $\text{Rb}$  sú akékoľvek požadované organické radikály alebo voliteľne vodík. V jednom uskutočnení vynálezu,  $\text{R4'}$  a  $\text{R5'}$  majú spoločnú hydroxy chrániacu skupinu  $\text{R'}$ , ktorá môže potom mať, napríklad jeden zo vzorcov  $\text{-CRaRb-}$ ,  $\text{-CRa(ORb)-}$ ,  $\text{-C(ORa)(ORb)-}$  alebo  $\text{-P(O)OR-}$ .

1-4C-alkylén znamená priame alebo rozvetvené 1-4C-alkylénové radikály, napríklad metylénový radikál ( $\text{-CH}_2\text{-}$ ), etylénový radikál ( $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), trimetylénový radikál ( $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), tetrametylénový radikál ( $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1,2-dimetyl-etylénový radikál [ $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH(CH}_3\text{)-}$ ], 1,1-dimetyletylénový radikál [ $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ], 2,2-dimetyletylénový radikál [ $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$ ], izopropylidénový radikál [ $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{}$ ] a 1-metyletylénový radikál [ $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ ].

1-4C-alkyléndioxy výhodne znamená metyléndioxyradikál ( $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$ ), etyléndioxyradikál ( $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ) alebo izopropylidéndioxyradikál ( $\text{-O-C(CH}_3\text{)}_2\text{-O-}$ ).

1-4C-Alkoxykarbonyl znamená karbonylovú skupinu, na ktorú je naviazaný jeden z vyššie uvedených 1-4C-alkoxyradikálov. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú metoxykarbonylový radikál ( $\text{CH}_3\text{O-C(O)-}$ ) a etoxykarbonylový radikál ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C(O)-}$ ).

1-4C-Alkoxykarbonylamino znamená aminoradikál, ktorý je substituovaný jedným z vyššie uvedených 1-4C-alkoxykarbonylových radikálov. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú etoxykarbonylamino-radikál a metoxykarbonylamino-radikál.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxykarbonyl znamená karbonylovú skupinu, na ktorú môže byť naviazaný jeden z vyššie uvedených 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyradikálov. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú 2-(metoxy)etoxycarbonylový radikál ( $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ) a 2-(etoxycarbonylový radikál ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ).

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino znamená aminoradikál, ktorý je substituovaný jedným z vyššie uvedených 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylových radikálov. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú 2-(metoxy)etoxycarbonylamino-radikál a 2-(etoxycarbonylamino-radikál.

Radikálmi R' zmienenými v kontexte predkladaného vynálezu, na ktoré sa kladie dôraz, sú napríklad skupiny:

- C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,
- C(O)-alk-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,
- C(O)-alk-C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,
- P(O)(OH)<sub>2</sub>,
- S(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,
- C(O)-R<sub>8</sub>,
- C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>,
- C(O)-OR<sub>8</sub>,
- C(O)-alk-C(O)-R<sub>8</sub>,
- C(O)-alk-C(O)-OR<sub>8</sub>,
- C(O)-C(O)-R<sub>8</sub>,
- C(O)-C(O)-OR<sub>8</sub>, a
- CH<sub>2</sub>-OR<sub>8</sub>,

kde

alk je 1-7C-alkylén,

R<sub>8</sub> je vodík, 1-10C-alkyl alebo 1-4C-alkyl substituovaný halogénom, skupinou karboxyl, hydroxyl, sulfo (-SO<sub>3</sub>H), sulfamoyl (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), karbamoyl (-CONH<sub>2</sub>), 1-4C-alkoxy alebo 1-4C-alkoxykarbonyl,

R<sub>9</sub> je vodík alebo 1-4C-alkyl,

R10 je vodík, halogén, nitro, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkoxykarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino alebo trifluórmetyl, a R11 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy.

1-7C-Alkylén znamená priame alebo rozvetvené 1-7C-alkylénové radikály, napríklad metylénový radikál ( $-\text{CH}_2-$ ), etylénový radikál ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), trimetylénový radikál ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), tetrametylénový radikál ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,2-dimetyl-etylénový radikál [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ], 1,1-dimetyletylénový radikál [ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ], 2,2-dimetyletylénový radikál [ $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ], izopropylidénový radikál [ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ], 1-metyletylénový radikál [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ], pentametylénový radikál ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), hexametylénový radikál ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) a heptametylénový radikál ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ).

1-10C-Alkyl v rámci významu podľa predkladaného vynálezu znamená priame, rozvetvené alebo cyklické alkylové radikály s 1 až 10 atómami uhlíka. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené, sú napríklad mentylový radikál, neomentylový radikál, izomentylový radikál, neizomentylový radikál, oktylový radikál, izooktylový radikál (6-metylheptylový radikál), heptylový radikál, izoheptylový radikál (5-metylhexylový radikál), hexylový radikál, izohexylový radikál (4-metylpentylový radikál), neohexylový radikál (3,3-dimetylbutylový radikál), pentylový radikál, izopentylový radikál (3-metylbutylový radikál), neopentylový radikál (2,2-dimetylpropylový radikál), butylový radikál, izobutylový radikál, sek-butylový radikál, terc-butylový radikál, propylový radikál, izopropylový radikál, etylový radikál a metylový radikál.

V tejto súvislosti, radikálmi R' uvedenými ako výhodné, na ktoré sa kladie dôraz, sú napríklad skupiny  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NHC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{mentyl}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$  a  $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  alebo (ak R4' a R5' majú spoločnú chrániacu skupinu) skupiny  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})-$  a  $-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]-$ .

Možné soli zlúčenín všeobecného vzorca I - v závislosti od substitúcie - sú najmä všetky adičné soli s kyselinou. Obzvlášť sa môžu spomenúť farmakologicky prijateľné soli s anorganickými a organickými kyselinami bežne používané vo farmácii. Vhodnými sú vo vode rozpustné a vo vode nerozpustné adičné soli s kyselinou, akými sú kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina D-glukónová, kyselina benzoová, kyselina 2-(4-hydrobenzoyl)benzoová, kyselina maslová, kyselina sulfosalicylová, kyselina maleínová, kyselina laurová, kyselina jablčná, kyselina fumarová, kyselina jantárová, kyselina šťavelová, kyselina vínna, kyselina embónová, kyselina steárová, kyselina toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová alebo 3-hydroxy-2-naftoová, pričom kyseliny v závislosti od toho, či máme záujem o jedno- alebo viacsýtnu kyselinu a v závislosti od požadovanej soli sa využívajú na prípravu solí v ekvimolovom kvantitatívnom pomere alebo v nejakom inom, od tohto odlišnom.

Farmaceuticky neprijateľné soli, ktoré môžu byť spočiatku získané ako technologické produkty, napríklad pri príprave zlúčenín podľa vynálezu v priemyselnom meradle, sú konvertované na farmaceuticky prijateľné soli prostredníctvom postupov, ktoré sú odborníkovi v danej oblasti techniky známe.

Odborníkom v danej oblasti techniky je známe, že zlúčeniny podľa vynálezu a ich soli, ak sú izolované, napríklad v kryštalickej forme, môžu obsahovať rôzne množstvá rozpúšťadiel. Vynález preto zahŕňa tiež všetky solváty a najmä všetky hydráty zlúčenín všeobecného vzorca I, a tiež všetky solváty a najmä všetky hydráty solí zlúčenín podľa všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I majú najmenej dve chirálne centrá. Vynález sa týka všetkých možných stereoizomérov v akomkoľvek pomere miešania jedného s druhým, pričom zahŕňa aj čisté enantioméry, ktoré sú výhodným uskutočnením vynálezu.

Jedným uskutočnením (uskutočnenie a) podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R<sub>3</sub> je vodík.

Ďalším uskutočnením (uskutočnenie b) podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R<sub>3</sub> je halogén.

Ďalším uskutočnením (uskutočnenie c) podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R3 je karboxyl, -CO-1-4C-alkoxy alebo radikál -CO-NR3aR3b.

Ďalším uskutočnením (uskutočnenie d) podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R3 je hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl alebo fluór-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl.

Ďalším uskutočnením (uskutočnenie e) podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R4a alebo R4b nie je radikál R4' a súčasne R5a alebo R5b nie je radikál R5'.

Výhodným radikálom R1 je napríklad metylový radikál.

Výhodnými radikálmi R2 je napríklad hydroxymetylový radikál a najmä metylový radikál.

R3 v kontexte predkladaného vynálezu je výhodne vodík, halogén, karboxyl, -CO-1-4C-alkoxy, hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, fluór-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl alebo radikál -CO-NR3aR3b.

Vo výhodnom význame podľa kontextu predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde

R1 je 1-4C-alkyl,

R2 je 1-4C-alkyl alebo hydroxy-1-4C-alkyl,

R3 je vodík, halogén, karboxyl, -CO-1-4C-alkoxy, hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, fluór-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl alebo radikál -CO-NR3aR3b,

jeden zo substituentov R4a a R4b je vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy alebo radikál -OR', alebo R4a a R4b spolu sú O (kyslík) alebo 1-4C-alkylidén,

jeden zo substituentov R5a a R5b je vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a druhý je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy alebo radikál -OR', alebo R5a a R5b spolu sú O (kyslík) alebo 1-4C-alkylidén,

alebo v ktorom

jeden zo substituentov R4a a R4b na jednej strane a jeden zo substituentov R5a a R5b na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a zvyšné substituenty v každom prípade spolu vytvárajú 1-4C-alkyléndioxylový radikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R4a, R4b, R5a a R5b musia mať význam 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl alebo kde buď R4a a R4b alebo R5a a R5b spolu musia byť 1-7C-alkylidén,

R6 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxykarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino alebo trifluórmetyl,

R7 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy, a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, a

R3b je vodík, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, alebo kde

R3a a R3b spolu, včítane dusíkového atómu, na ktorý sú naviazané, sú pyrrolidino, piperidino alebo morfolinoradikál,

a kde

R' sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

-C(O)-NR8R9,

-C(O)-alk-NR8R9,

-C(O)-alk-C(O)-NR8R9,

-P(O)(OH)<sub>2</sub>,

-S(O)<sub>2</sub>NR8R9,

-C(O)-R8,

-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>R10R11,

-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, a

-CH<sub>2</sub>-OR8,

kde

alk je 1-7C-alkylén,

R8 je vodík, 1-10C-alkyl alebo 1-4C-alkyl substituovaný halogénom, skupinou karboxyl, hydroxyl, sulfo ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), sulfamoyl ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), karbamoyl ( $-\text{CONH}_2$ ), 1-4C-alkoxy alebo 1-4C-alkoxykarbonyl,

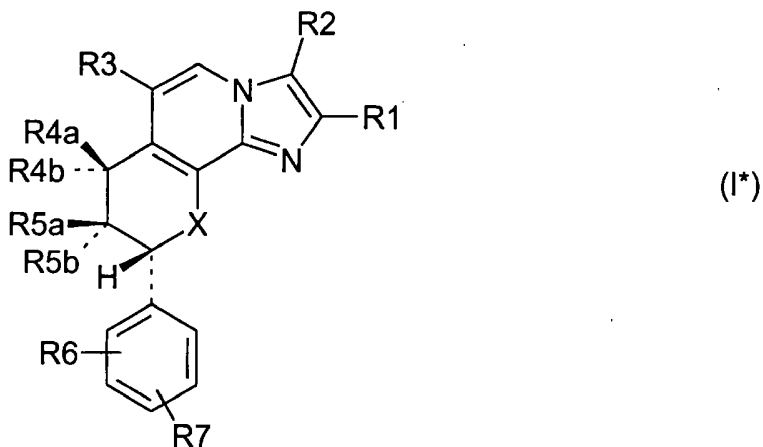
R9 je vodík alebo 1-4C-alkyl,

R10 je vodík, halogén, nitro, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkoxykarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino alebo trifluórmetyl, a

R11 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy,

a soli týchto zlúčenín.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, na ktoré sa kladie dôraz, sú zlúčeniny všeobecného vzorca I\*



kde

R1 je 1-4C-alkyl,

R2 je 1-4C-alkyl,

R3 je vodík, chlór, fluór, hydroxymetyl, difluórmetoxymetyl alebo radikál  $-\text{CO}-\text{NR}_3\text{aR}_3\text{b}$ ,

jeden zo substituentov R4a a R4b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy alebo radikál  $-\text{OR}'$ , alebo R4a a R4b spolu sú O (kyslík) alebo metylén,

jeden zo substituentov R5a a R5b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy alebo radikál  $-\text{OR}'$ , alebo R5a a R5b spolu sú O (kyslík) alebo metylén,

alebo v ktorom

jeden zo substituentov R4a a R4b na jednej strane a jeden zo substituentov R5a a R5b na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl

alebo benzyl a zvyšné substituenty v každom prípade spolu vytvárajú metyléndioxy, etyléndioxy alebo izopropylidéndioxyradikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R4a, R4b, R5a a R5b musia mať význam 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl alebo kde buď R4a a R4b alebo R5a a R5b spolu musia byť metylén,

R6 je vodík,

R7 je vodík, a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, a

R3b je vodík, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

a kde

R' sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

-C(O)-NR8R9,

-C(O)-alk-NR8R9,

-C(O)-alk-C(O)-NR8R9,

-P(O)(OH)<sub>2</sub>,

-S(O)<sub>2</sub>NR8R9,

-C(O)-R8,

-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>R10R11,

-C(O)-OR8,

-C(O)-alk-C(O)-OR8,

-C(O)-C(O)-OR8, a

-CH<sub>2</sub>-OR8, kde

alk je 1-7C-alkylén,

R8 je vodík, 1-10C-alkyl alebo 1-4C-alkyl substituovaný skupinou karboxyl alebo sulfo (-SO<sub>3</sub>H),

R9 je vodík alebo 1-4C-alkyl,

R10 je vodík, halogén, nitro, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkoxykarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino alebo trifluórmetyl, a

R11 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy,

a soli týchto zlúčenín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I\* na ktoré sa kladie dôraz sú napríklad tie, v ktorých R' má význam -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-CH(NH<sub>2</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-H, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -C(O)-CH<sub>3</sub>, -C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-NO<sub>2</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-O-mentyl, -C(O)-CH<sub>2</sub>-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> alebo -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, na ktoré sa kladie dôraz, sú zlúčeniny všeobecného vzorca I\*, kde

R1 je metyl,

R2 je metyl,

R3 je vodík, chlór, fluór, hydroxymetyl, difluórmetyloxymetyl alebo radikál -CO-NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>,

jeden zo substituentov R4a a R4b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy, alebo R4a a R4b spolu sú O (kyslík) alebo metylén,

jeden zo substituentov R5a a R5b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a druhý je hydroxyl,

alebo v ktorom

jeden zo substituentov R4a a R4b na jednej strane a jeden zo substituentov R5a a R5b na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl a zvyšné substituenty v každom prípade spolu vytvárajú metyléndioxy, etyléndioxy alebo izopropylidéndioxyradikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R4a, R4b, R5a a R5b musia mať význam 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl alebo kde buď R4a a R4b alebo R5a a R5b spolu musia byť metylén,

R6 je vodík,

R7 je vodík, a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, metyl, etyl, propyl, 2-hydroxyetyl alebo 2-metoxetyl, a  
R3b je vodík, metyl alebo etyl,  
a soli týchto zlúčenín.

Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I\*,  
kde

R1 je metyl,

R2 je metyl,

R3 je vodík, chlór, fluór, hydroxymetyl, difluórmetoxymetyl alebo radikál -CO-  
NR3aR3b,

jeden zo substituentov R4a a R4b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyľ alebo  
benzyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy, alebo R4a a R4b  
spolu sú O (kyslík) alebo metylén,

R5a je 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyľ, benzyl alebo hydroxyl,

R5b je vodík alebo hydroxyl, kde R5a a R5b nie sú súčasne hydroxyl,  
alebo v ktorom

jeden zo substituentov R4a a R4b na jednej strane a jeden zo substituentov R5a a  
R5b na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl a zvyšné  
substituenty v každom prípade spolu vytvárajú metyléndioxy, etyléndioxy alebo  
izopropylidéndioxyradikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R4a, R4b, R5a a R5b musia mať význam 1-4C-  
alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyľ alebo benzyl alebo kde R4a a R4b spolu musia byť  
metylén,

R6 je vodík,

R7 je vodík, a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, metyl, etyl, propyl, 2-hydroxyetyl alebo 2-metoxetyl, a

R3b je vodík, metyl alebo etyl,

a soli týchto zlúčenín.

Výhodné zlúčeniny v uskutočnení a podľa vynálezu sú tie všeobecného  
vzorca I\*, kde R3 je vodík.

Výhodné zlúčeniny v uskutočnení b podľa vynálezu sú tie všeobecného vzorca I\*, kde R3 je chlór alebo fluór.

Výhodné zlúčeniny v uskutočnení c podľa vynálezu sú tie všeobecného vzorca I\*, kde R3 je radikál -CO-NR3aR3b.

Výhodné zlúčeniny v uskutočnení d podľa vynálezu sú tie všeobecného vzorca I\*, kde R3 je hydroxymetyl alebo difluórmetoxymetyl.

V spojitosti so všeobecným vzorcom I\*, kde R1 je metyl, R2 je metyl, R6 je vodík a R7 je vodík, sú v nasledujúcej tabuľke 1 (Tab. 1) uvedené nasledujúce výhodné zlúčeniny podľa vynálezu, pomocou významov pre substituenty R3, R4a, R4b, R5a, R5b a X v tabuľke 1 (tabuľka 1) nižšie, kde Ph je fenyl.

Tab. 1

| R3 | R4a                                  | R4b | R5a                                  | R5b | X |
|----|--------------------------------------|-----|--------------------------------------|-----|---|
| H  | CH <sub>3</sub>                      | OH  | OH                                   | H   | O |
| H  | Ph                                   | OH  | OH                                   | H   | O |
| H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH  | OH                                   | H   | O |
| H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH  | OH                                   | H   | O |
| H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH  | OH                                   | H   | O |
| H  | CH <sub>3</sub>                      | OH  | H                                    | OH  | O |
| H  | Ph                                   | OH  | H                                    | OH  | O |
| H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH  | H                                    | OH  | O |
| H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH  | H                                    | OH  | O |
| H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH  | H                                    | OH  | O |
| H  | H                                    | OH  | CH <sub>3</sub>                      | OH  | O |
| H  | H                                    | OH  | Ph                                   | OH  | O |
| H  | H                                    | OH  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH  | O |
| H  | H                                    | OH  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH  | O |
| H  | H                                    | OH  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH  | O |
| H  | OH                                   | H   | CH <sub>3</sub>                      | OH  | O |
| H  | OH                                   | H   | Ph                                   | OH  | O |
| H  | OH                                   | H   | PhCH <sub>2</sub>                    | OH  | O |

|   |                                                    |    |                                      |    |   |
|---|----------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|---|
| H | OH                                                 | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| H | OH                                                 | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | Ph                                   | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | Ph                                   | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| F | CH <sub>3</sub>                                    | OH | OH                                   | H  | O |
| F | Ph                                                 | OH | OH                                   | H  | O |
| F | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | OH                                   | H  | O |
| F | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | OH                                   | H  | O |
| F | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | OH                                   | H  | O |
| F | CH <sub>3</sub>                                    | OH | H                                    | OH | O |
| F | Ph                                                 | OH | H                                    | OH | O |
| F | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | H                                    | OH | O |
| F | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | H                                    | OH | O |
| F | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | H                                    | OH | O |
| F | H                                                  | OH | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| F | H                                                  | OH | Ph                                   | OH | O |
| F | H                                                  | OH | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| F | H                                                  | OH | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| F | H                                                  | OH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| F | OH                                                 | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| F | OH                                                 | H  | Ph                                   | OH | O |
| F | OH                                                 | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| F | OH                                                 | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |

|                                                         |                                                    |    |                                      |    |   |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|---|
| F                                                       | OH                                                 | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | Ph                                   | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | Ph                                   | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub>                                    | OH | OH                                   | H  | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | Ph                                                 | OH | OH                                   | H  | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | OH                                   | H  | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | OH                                   | H  | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | OH                                   | H  | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub>                                    | OH | H                                    | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | Ph                                                 | OH | H                                    | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | H                                    | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | H                                    | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | H                                    | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | Ph                                   | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | Ph                                   | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |

|                                                   |                                              |    |                                     |    |   |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|----|-------------------------------------|----|---|
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{O}$                        | H  | $\text{CH}_3$                       | OH | O |
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{O}$                        | H  | Ph                                  | OH | O |
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{O}$                        | H  | $\text{PhCH}_2$                     | OH | O |
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{O}$                        | H  | $\text{CH}_2=\text{CH}$             | OH | O |
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{O}$                        | H  | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$ | OH | O |
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ | H  | $\text{CH}_3$                       | OH | O |
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ | H  | Ph                                  | OH | O |
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ | H  | $\text{PhCH}_2$                     | OH | O |
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ | H  | $\text{CH}_2=\text{CH}$             | OH | O |
| $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{NHCO}$ | $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ | H  | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$ | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | $\text{CH}_3$                                | OH | OH                                  | H  | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | Ph                                           | OH | OH                                  | H  | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | $\text{PhCH}_2$                              | OH | OH                                  | H  | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | $\text{CH}_2=\text{CH}$                      | OH | OH                                  | H  | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$          | OH | OH                                  | H  | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | $\text{CH}_3$                                | OH | H                                   | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | Ph                                           | OH | H                                   | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | $\text{PhCH}_2$                              | OH | H                                   | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | $\text{CH}_2=\text{CH}$                      | OH | H                                   | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$          | OH | H                                   | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | H                                            | OH | $\text{CH}_3$                       | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | H                                            | OH | Ph                                  | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | H                                            | OH | $\text{PhCH}_2$                     | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | H                                            | OH | $\text{CH}_2=\text{CH}$             | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | H                                            | OH | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$ | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | OH                                           | H  | $\text{CH}_3$                       | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | OH                                           | H  | Ph                                  | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | OH                                           | H  | $\text{PhCH}_2$                     | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | OH                                           | H  | $\text{CH}_2=\text{CH}$             | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | OH                                           | H  | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$ | OH | O |
| $\text{HOCH}_2$                                   | $\text{CH}_3\text{O}$                        | H  | $\text{CH}_3$                       | OH | O |

|                                   |                                                    |    |                                      |    |   |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|---|
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | Ph                                   | OH | O |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | Ph                                   | OH | O |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                    | OH | OH                                   | H  | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | Ph                                                 | OH | OH                                   | H  | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | OH                                   | H  | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | OH                                   | H  | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | OH                                   | H  | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                    | OH | H                                    | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | Ph                                                 | OH | H                                    | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | H                                    | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | H                                    | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | H                                    | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | Ph                                   | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | Ph                                   | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | Ph                                   | OH | O |

|                                   |                                                    |    |                                      |    |    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|----|
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O  |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O  |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O  |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | O  |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | Ph                                   | OH | O  |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | O  |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | O  |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | O  |
| H                                 | CH <sub>3</sub>                                    | OH | OH                                   | H  | NH |
| H                                 | Ph                                                 | OH | OH                                   | H  | NH |
| H                                 | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | OH                                   | H  | NH |
| H                                 | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | OH                                   | H  | NH |
| H                                 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | OH                                   | H  | NH |
| H                                 | CH <sub>3</sub>                                    | OH | H                                    | OH | NH |
| H                                 | Ph                                                 | OH | H                                    | OH | NH |
| H                                 | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | H                                    | OH | NH |
| H                                 | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | H                                    | OH | NH |
| H                                 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | H                                    | OH | NH |
| H                                 | H                                                  | OH | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| H                                 | H                                                  | OH | Ph                                   | OH | NH |
| H                                 | H                                                  | OH | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| H                                 | H                                                  | OH | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| H                                 | H                                                  | OH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| H                                 | OH                                                 | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| H                                 | OH                                                 | H  | Ph                                   | OH | NH |
| H                                 | OH                                                 | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| H                                 | OH                                                 | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| H                                 | OH                                                 | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| H                                 | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| H                                 | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | Ph                                   | OH | NH |
| H                                 | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |

|   |                                                    |    |                                      |    |    |
|---|----------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|----|
| H | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| H | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | Ph                                   | OH | NH |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| H | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| F | CH <sub>3</sub>                                    | OH | OH                                   | H  | NH |
| F | Ph                                                 | OH | OH                                   | H  | NH |
| F | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | OH                                   | H  | NH |
| F | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | OH                                   | H  | NH |
| F | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | OH                                   | H  | NH |
| F | CH <sub>3</sub>                                    | OH | H                                    | OH | NH |
| F | Ph                                                 | OH | H                                    | OH | NH |
| F | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | H                                    | OH | NH |
| F | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | H                                    | OH | NH |
| F | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | H                                    | OH | NH |
| F | H                                                  | OH | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| F | H                                                  | OH | Ph                                   | OH | NH |
| F | H                                                  | OH | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| F | H                                                  | OH | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| F | H                                                  | OH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| F | OH                                                 | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| F | OH                                                 | H  | Ph                                   | OH | NH |
| F | OH                                                 | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| F | OH                                                 | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| F | OH                                                 | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| F | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| F | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | Ph                                   | OH | NH |
| F | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| F | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |

|                                                         |                                                    |    |                                      |    |    |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|----|
| F                                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | Ph                                   | OH | NH |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| F                                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub>                                    | OH | OH                                   | H  | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | Ph                                                 | OH | OH                                   | H  | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | OH                                   | H  | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | OH                                   | H  | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | OH                                   | H  | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub>                                    | OH | H                                    | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | Ph                                                 | OH | H                                    | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | H                                    | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | H                                    | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | H                                    | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | Ph                                   | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | H                                                  | OH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | Ph                                   | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | OH                                                 | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | Ph                                   | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |

|                                                         |                                                    |    |                                      |    |    |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|----|
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | Ph                                   | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>3</sub>                                    | OH | OH                                   | H  | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | Ph                                                 | OH | OH                                   | H  | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | OH                                   | H  | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | OH                                   | H  | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | OH                                   | H  | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>3</sub>                                    | OH | H                                    | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | Ph                                                 | OH | H                                    | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | H                                    | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | H                                    | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | H                                    | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | H                                                  | OH | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | H                                                  | OH | Ph                                   | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | H                                                  | OH | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | H                                                  | OH | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | H                                                  | OH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | OH                                                 | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | OH                                                 | H  | Ph                                   | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | OH                                                 | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | OH                                                 | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | OH                                                 | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | Ph                                   | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                                       | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |

|                                   |                                                    |    |                                      |    |    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|----|
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | Ph                                   | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| HOCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                    | OH | OH                                   | H  | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | Ph                                                 | OH | OH                                   | H  | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | OH                                   | H  | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | OH                                   | H  | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | OH                                   | H  | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                    | OH | H                                    | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | Ph                                                 | OH | H                                    | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | PhCH <sub>2</sub>                                  | OH | H                                    | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> =CH                                | OH | H                                    | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH               | OH | H                                    | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | Ph                                   | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | H                                                  | OH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | Ph                                   | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | OH                                                 | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | Ph                                   | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> O                                  | H  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | CH <sub>3</sub>                      | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H  | Ph                                   | OH | NH |

|                                   |                                                    |   |                                      |    |    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|---|--------------------------------------|----|----|
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H | PhCH <sub>2</sub>                    | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H | CH <sub>2</sub> =CH                  | OH | NH |
| CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | H | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH | OH | NH |

Zlúčeniny podľa vynálezu sa teda môžu pripraviť spôsobom opísaným v nasledujúcich príkladoch, alebo použitím analogických postupových krokov zo zodpovedajúcich východiskových zlúčenín (pozri, napríklad WO 98/42707, WO 98/54188, EP-A-299470 alebo publikáciu od Kaminski a ďalší, J. Med. Chem. 1985, 28, 876 až 892 a Angew. Chem. 1996, 108, 589 až 591). Východiskové zlúčeniny sú známe alebo sa môžu pripraviť analogickými spôsobmi pre známe zlúčeniny. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu pripraviť napríklad podľa nasledujúcich reakčných schém.

Schéma 1

V nasledujúcej schéme je ako príklad znázornená príprava základných zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4a</sub> alebo R<sub>4b</sub> a R<sub>5a</sub> alebo R<sub>5b</sub> = hydroxyl a X = O (kyslík):

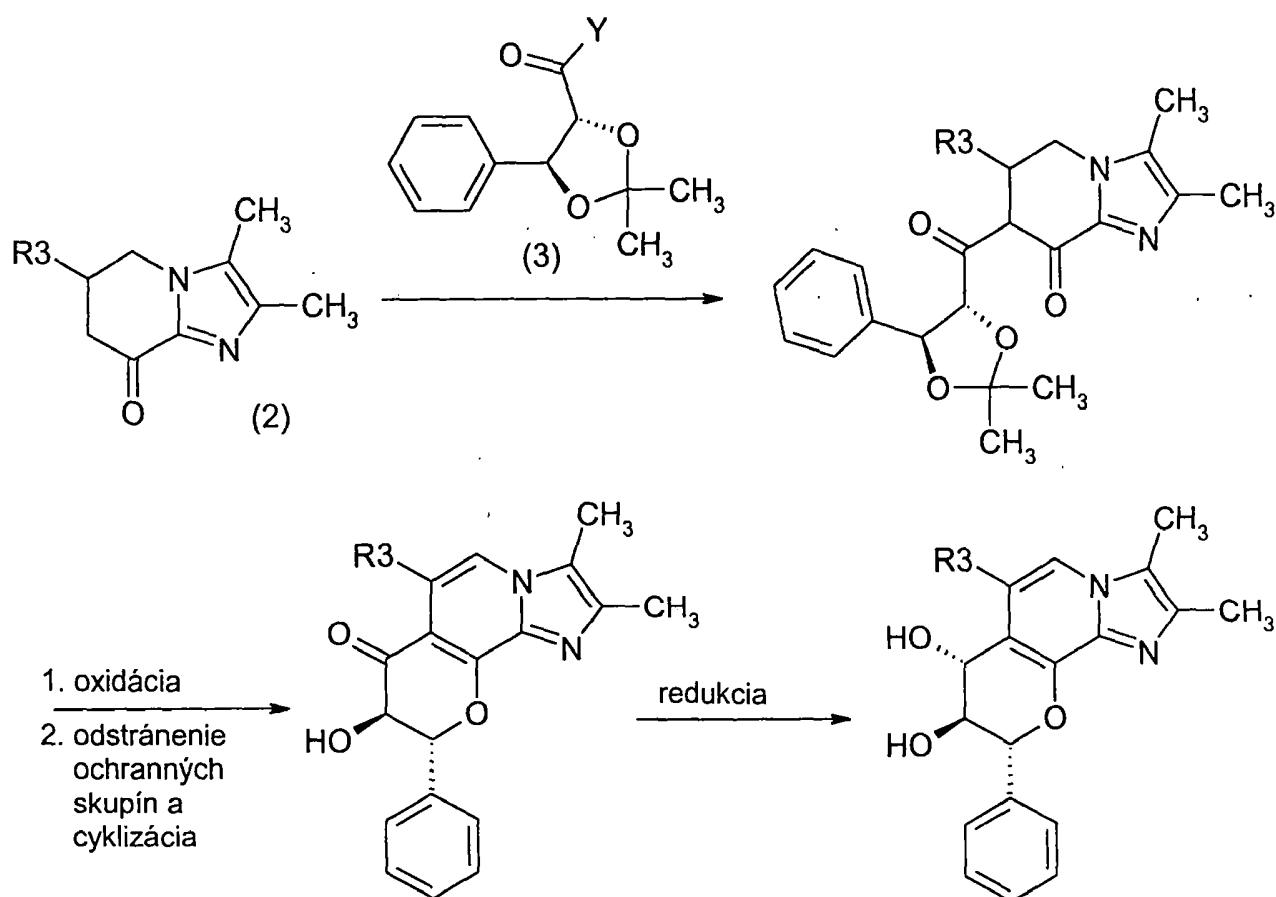


Schéma 1 uvedená vyššie znázorňuje príklad enantioselektívnej syntézy 7,8-diolu (R4a alebo R4b a R5a alebo R5b sú v každom prípade hydroxyl), ktorý sa potom môže dodatočne alkylovať a, ak je to požadované, dodatočne éterifikovať vhodným spôsobom alebo môže byť poskytnutý s prekurzorovým radikálom.

Skupina Y v zlúčenine 3 uvedenej vyššie je vhodná odštiepiteľná skupina, napríklad atóm halogénu, výhodne chlór. Acylácia sa uskutočnila spôsobom bežným pre odborníkov v danej oblasti techniky, výhodne použitím amidu *bis*(trimetylsilyl)sodného alebo -draselného ak odštiepiteľnou skupinou je atóm chlóru.

Oxidácia, ktorá nasleduje po acylácii sa podobne uskutočňuje za bežných podmienok ako takých použitím chloranilu, atmosferického kyslíka alebo oxidu manganičitého ako oxidantu. Kvôli nasledujúcemu odstráneniu ochrannnej skupiny a cyklizácii museli byť splnené určité podmienky s ohľadom na pomocnú kyselinu, ktorá bola použitá. Výhodne sa podľa vynálezu ako pomocná kyselina použila kyselina mravčia.

Redukcia na diol sa tiež uskutočnila za bežných podmienok (pozri napríklad WO 98/54188), pričom ako reduktant sa použil napríklad bórhydrid sodný, za použitia ktorého sa získal znázornený 7,8-*trans*-diol vo viac ako 90%-nej diastereomérskej čistote. Éterifikácia, ktorá nasleduje, ak je to požadované, ktorá sa tiež uskutočnila spôsobom ako takým, vedie k zlúčeninám všeobecného vzorca I\*, kde R4a a R5b je vodík.

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R5a a R5b je vodík, sa namiesto zlúčeniny 3, použili ako východiskové materiály deriváty 3-hydroxy-3-fenylpropiónovej kyseliny (výhodne chránené na hydroxylovej skupine), kde Y (analogicky so schémou vyššie) je vhodná odštiepiteľná skupina.

## Schéma 2

V nasledujúcej schéme je ako príklad znázornená príprava základných zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = CH<sub>3</sub>, R4a alebo R4b = hydroxyl a X = HN, vychádzajúc zo zlúčenín všeobecného vzorca 2 (pozri schému 1):

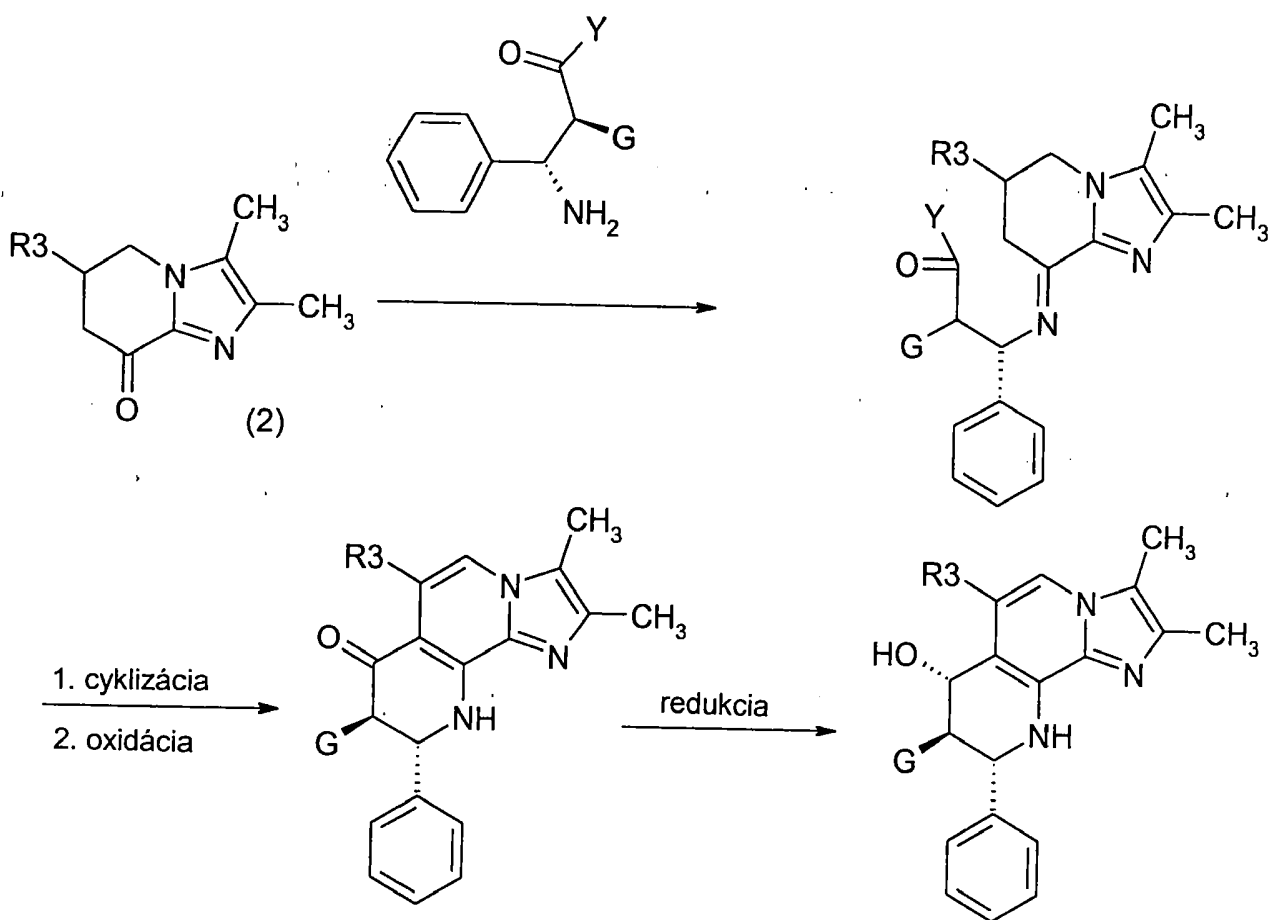


Schéma 2 uvedená vyššie je tiež príklad enantioselektívnej syntézy. Y je znova vhodná odštiepiteľná skupina, napríklad metoxyskupina. Skupina G, v závislosti od toho, či je požadovaná zlúčenina, v ktorej R5a a R5b = vodík alebo zlúčenina, v ktorej R5a a R5b = hydroxyl, je buď vodík alebo hydroxylová skupina (napríklad chránená vhodným silylovým radikálom).

Redukcia ketoskupiny s bórhydridom sodným, ktorá nasleduje po kryštalizácii vedie, v prípade, že G je hydroxylová skupina, vo viac ako 90%-nej diastereomérskej čistote k 7,8-transdiolu. Následná éterifikácia, ak je požadovaná, ktorá sa uskutočňuje známymi spôsobmi vedie ku konečným produktom všeobecného vzorca I\*, kde R4a a R5b je vodík. Zodpovedajúca 7,8-cis zlúčenina sa získala chromatografickým čistením z materského lúhu, ktorý zostal po oddelení 7,8-trans zlúčeniny.

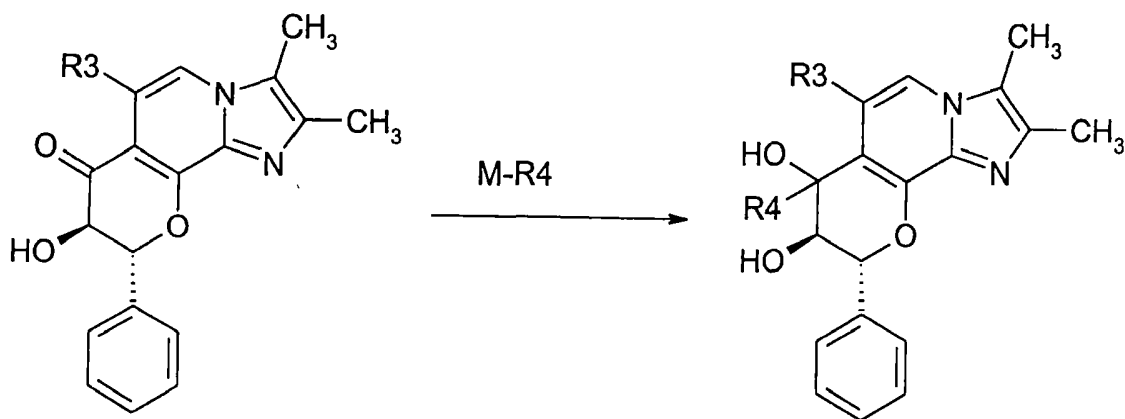
Zavedenie „prekurzorového“ radikálu R' dodatočne do syntézy uskutočnenej v súlade so schémou 1 alebo 2 sa uskutočnilo v istom zmysle acylačnou reakciou, zo zlúčenín všeobecného vzorca I, kde aspoň jeden z radikálov R4a, R4b, R5a

a R5b je hydroxylová skupina, so zlúčeninami všeobecného vzorca R'-Z, pričom Z je vhodná odštiepiteľná skupina, napríklad atóm halogénu. Reakcia sa uskutočnila známym spôsobom, napríklad ako je opísané v príkladoch, výhodne v prítomnosti vhodnej pomocnej bázy. Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R4a alebo R4b je 1-4C-alkoxy alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy a R5a alebo R5b je radikál R5', sa na zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R4a alebo R4b je 1-4C-alkoxy alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy a R5a alebo R5b je hydroxyl, pôsobí zlúčeninami vzorca R'-Z. Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R4a alebo R4b je hydroxyl a R5a alebo R5b je radikál R5', sa na zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R4a a R4b spolu sú O (kyslík) a R5a alebo R5b je hydroxyl, pôsobí zlúčeninami vzorca R'-Z. Potom sa uskutočnila redukcia ketoskupiny na hydroxylovú skupinu. Podobným spôsobom sa získala zlúčenina všeobecného vzorca I, kde „prekurzorový“ radikál je v polohe 7 a hydroxyl alebo 1-4C-alkoxy alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyradikál je v polohe 8.

Alkylácia zlúčenín získaných podľa schém 1 a 2 za poskytnutia zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R4a, R4b, R5a a R5b znamenajú 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl sa uskutočnila, ako bolo opísané v príkladoch alebo všeobecne podľa schém 3 a 4 nižšie:

### Schéma 3

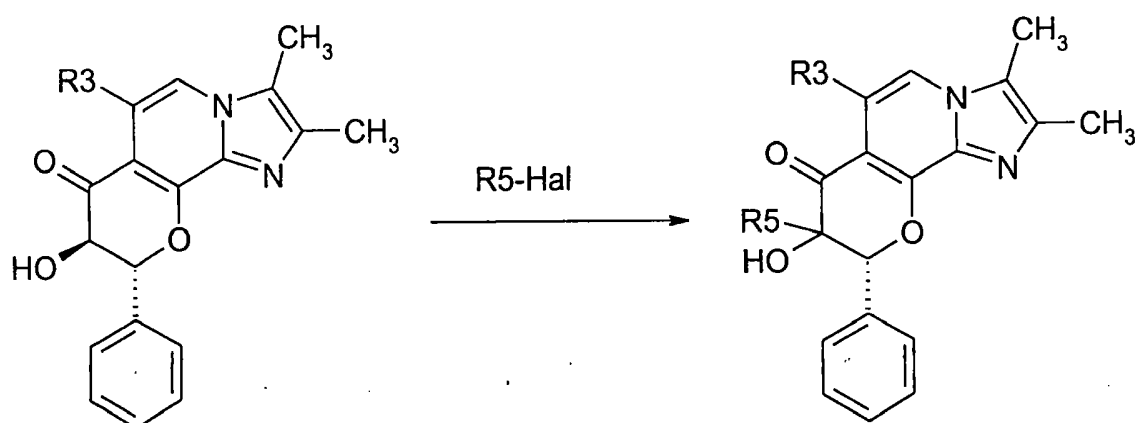
Schéma 3 všeobecne znázorňuje prípravu zlúčenín, kde R4a alebo R4b znamená 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl.



Zavedenie radikálu R4a alebo R4b (skrátene ako R4) do polohy 7 sa uskutočnilo reakciou s vhodnou organokovovou (M = kov) zlúčeninou (napríklad metyllítium, fenyllítium, 2,2-dimetylvinylmagnéziumbromid atď.) spôsobom bežne známym ako takým. 8-OH skupina sa voliteľne chráni napríklad vhodným silylovým radikálom. Ako východisková zlúčenina sa môže namiesto 7-oxozlúčeniny použiť (chránená alebo nechránená) 7-hydroxylzlúčenina. Získaný alkylovaný produkt, ak je to požadované, môže reagovať ako je opísané ďalej alebo spôsobom známym *per se* (éterifikáciou, zavedením prekursorového radikálu atď.).

#### Schéma 4

Schéma 4 všeobecne znázorňuje prípravu zlúčenín, kde R5a alebo R5b znamená 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl.



Zavedenie radikálu R5a alebo R5b (skrátene R5) do polohy 8 sa uskutočnilo reakciou s vhodným halogenidom (Hal = halogén), ako je napríklad metyljodid, benzylbromid atď., za vhodných, výhodne zásaditých podmienok spôsobom známym *per se*. Výhodne sa reakcia môže uskutočniť za podmienok fázového prenosu. Získaný alkylovaný produkt, ak je to požadované, môže reagovať opísaným spôsobom alebo spôsobom známym *per se* (redukciou 7-oxoskupiny, éterifikáciou, zavedením prekursorového radikálu atď.).

Zlúčeniny podľa vynálezu sa izolujú a čistia spôsobmi známymi *per se*, napríklad oddestilovaním rozpúšťadla vo vákuu a rekryštalizáciou zvyšku získaného z vhodného rozpúšťadla alebo jeho podrobením jednému z bežných čistiacich

spôsobov, napríklad ako je stĺpcová chromatografia na vhodnom podpornom materiáli.

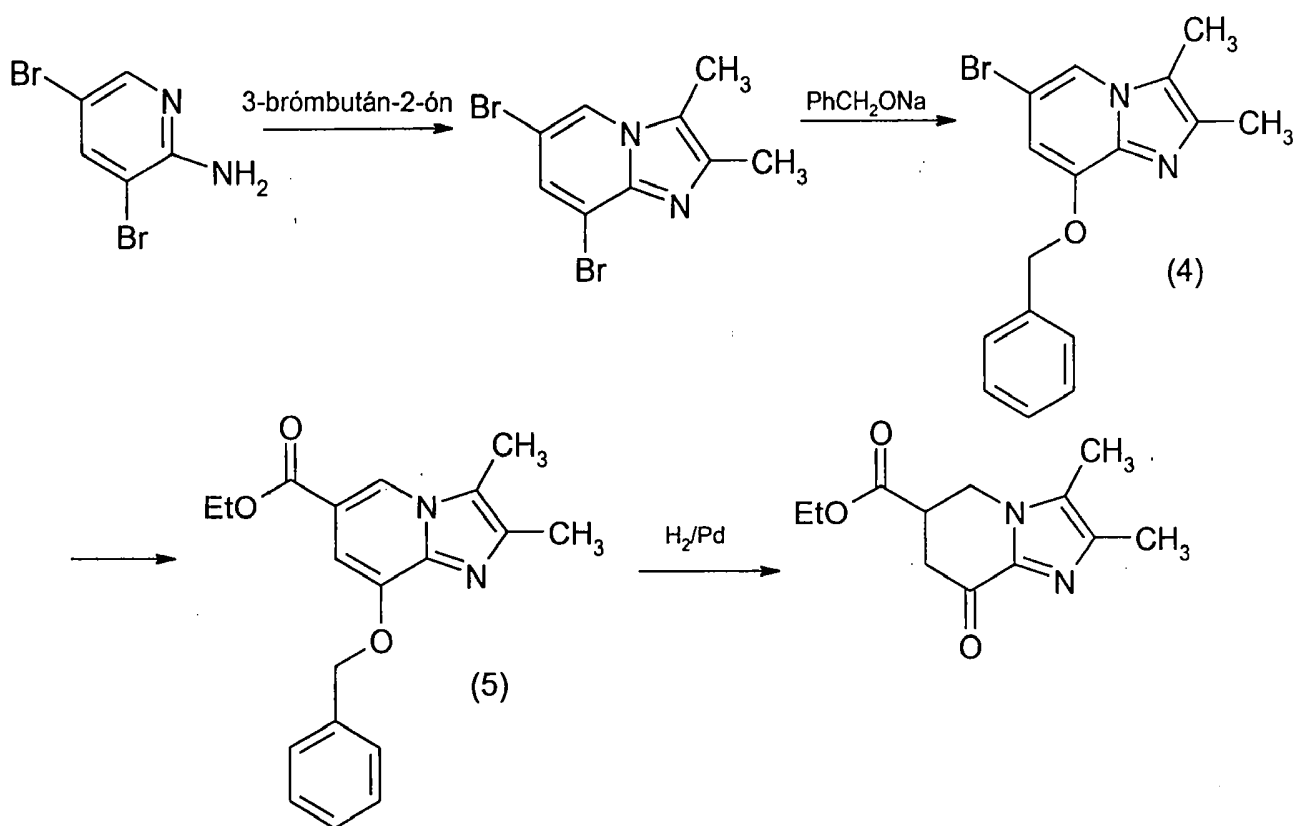
Soli sa získajú rozpustením voľnej zlúčeniny vo vhodnom rozpúšťadle, akým je napríklad chlórovaný uhl'ovodík, napríklad metylénchlorid alebo chloroform, alebo alifatický alkohol s nízkou molekulovou hmotnosťou (etanol, izopropanol), ktoré obsahujú požadovanú kyselinu, alebo do ktorej sa požadovaná kyselina následne pridá. Soli sa získajú filtráciou, opätovným vyzrážaním, vyzrážaním pomocou rozpúšťadla, v ktorom sa adičná soľ nerozpúšťa, alebo odparením rozpúšťadla. Získané soli sa môžu konvertovať prostredníctvom alkalizácie alebo prostredníctvom okyslenia na voľné zlúčeniny, ktoré sa môžu obratom konvertovať na soli. Takýmto spôsobom je možné konvertovať farmaceuticky neprijateľné soli na soli farmaceuticky prijateľné.

Čisté enantioméry, najmä čisté enantioméry všeobecného vzorca I\*, na ktoré sa vynález výhodne vzťahuje, sa môžu získať spôsobmi, ktoré sú známe odborníkovi v danej oblasti techniky, napríklad enantioselektívnymi syntézami (pozri napríklad schému), chromatografickou separáciou na chirálnych separačných stĺpcoch, tvorbou derivátov pomocou chirálnych prídavných činidiel, následnou separáciou diastereomérov a odstránením chirálnych prídavných skupín, tvorbou solí s chirálnymi kyselinami, následnou izoláciou solí a oddelením požadovanej zlúčeniny zo soli, alebo pomocou (frakčnej) kryštalizácie z vhodného rozpúšťadla. Získané *trans*-produkty (napríklad zlúčeniny I\*, kde R4a a R5b = vodík) sa môžu konvertovať (aspoň čiastočne) na zodpovedajúce *cis*-produkty (napríklad, kde R4b a R5b = vodík) státím za kyslých podmienok (napr. 2 ekvivalenty kyseliny, akou je napríklad kyselina sírová) v zodpovedajúcom alkohole R4a-OH. Podobne aj získané *cis*-produkty sa môžu konvertovať na zodpovedajúce *trans*-produkty. *Cis*- a *trans*-produkty sa oddelia napríklad prostredníctvom chromatografie alebo kryštalizácie.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca 2 sa môžu pripraviť zo zlúčenín známych z literatúry alebo použitím spôsobov známych z literatúry (napríklad Kaminski a ďalší, J. Med. Chem. 1985, 28, 876 až 892), napríklad podľa všeobecnej schémy 3 uvedenej nižšie:

Schéma 5

Schéma uvedená nižšie znázorňuje príklad spôsobu prípravy východiskovej zlúčeniny 2, kde  $R_3 = -COOC_2H_5$ .



Reakcia, ktorou vznikne zlúčenina 4 sa uskutočnila spôsobom známym odborníkovi v danej oblasti techniky. Reakcia zlúčenín 4 a 5 sa môže uskutočniť rôznymi spôsobmi, napríklad použitím Heckovej reakcie (s  $Pd(II)$ , oxidom uhoľnatým a etanolom) alebo metaláciou v polohe 6 (s lítium alebo horčíkom) a následne Grignardovou reakciou. Metalácia ponúka tiež možnosť zavedenia iných požadovaných skupín  $R_3$  do polohy 6, napríklad fluóru, chlóru alebo karboxylovej kyseliny. Debenzylácia/redukcia zlúčeniny 5 sa tiež uskutočnila známym spôsobom, napríklad použitím vodík/ $Pd(0)$ . Ak sú požadované zlúčeniny, kde  $R_3 = -CO-NR_5R_6$ , môže sa uskutočniť tvorba vhodných derivátov známym spôsobom (konverzia esteru na amid) v štádiu zlúčeniny 5 alebo po debenzylácii/redukcii.

Nasledujúce príklady sú podané na ďalšiu ilustráciu vynálezu bez toho, aby ho obmedzovali. Podobne, ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorých príprava

nie je explicitne opísaná, sa môžu pripraviť analogickým spôsobom alebo spôsobom, ktorý je známy odborníkovi v danej oblasti techniky, použitím bežných reakčných postupov. Skratka min znamená minútu(y), h hodinu(y) a ee enantiomérený prebytok.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Konečné produkty

##### Príklad 1

(8*S*,9*R*)-2,3,8-Trimetyl-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]-naftyridín-7-ón

20 g (8*S*,9*R*)-2,3-dimetyl-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*]-[1,7]naftyridín-7-ónu (WO 98/42707) sa rozpustilo v 100 ml dichlórmetánu a roztok sa spracoval so 4 g hydrogensíranu tetrabutylamónneho, 70 ml 50%-ného vodného roztoku hydroxidu sodného a 5 ml metyljodidu, zmes sa energicky miešala pri teplote miestnosti 16 hodín, pH sa upravilo na 7 použitím 50%-nej kyseliny chlorovodíkovej za ochladenia a zmes sa extrahovala trikrát vždy so 100 ml dichlórmetánu. Organické fázy sa spojili, dvakrát premyli malým množstvom vody a skoncentrovali sa do sucha na rotačnej odparke, získaný zvyšok sa potom dvakrát čistil na silikagéli (1.eluent: dichlórmetán/metanol 100/3; 2.eluent: dichlórmetán/metanol 100/1). Získalo sa 7,9 g v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltkastej kryštalickej látky s teplotou topenia 240 °C.

##### Príklad 2

(7*R*,8*S*,9*R*)-2,3,8-Trimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*]-[1,7]naftyridín

8 g (8*S*,9*R*)-2,3,8-trimetyl-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*]-[1,7]naftyridín-7-ónu sa dispergovalo v 160 ml bezvodého metanolu a suspenzia sa

spracovala s 2 g bórhydridu sodného použitím špachtle a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 24 hodín, pričom sa vytvoril roztok. Ten sa potom skoncentroval do sucha na vákuovej rotačnej odparke a zvyšok sa potom rozdelil medzi vodu a dichlórmetán (50 ml každý), vodná fáza sa upravila na pH 8 použitím kyseliny chlorovodíkovej a extrahovala sa dvakrát vždy s 200 ml dichlórmetánu. Organické fázy sa spojili, premyli malým množstvom vody a sušili sa nad bezvodným síranom sodným, rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu a získaný zvyšok sa premyl miešaním v acetóne. Získalo sa 5,3 g v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 180 °C.

#### Príklad 3

(8*S*,9*R*)-2,3-Dimetyl-8-benzyl-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*]-[1,7]naftyridín-7-ón

2 g (8*S*,9*R*)-2,3-dimetyl-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*]-[1,7]naftyridín-7-ón, 1 g Adogenu 464, 7 ml 50%-ného vodného roztoku hydroxidu sodného a 0,8 ml benzylbromidu sa intenzívne miešalo pri teplote miestnosti 16 hodín v 10 ml dichlórmetánu. Zmes sa potom upravila na pH 7 použitím vodnej kyseliny chlorovodíkovej s koncentráciou 50 % za ochladenia a zmes sa extrahovala trikrát, vždy so 100 ml dichlórmetánu, organické fázy sa spojili a premyli dvakrát malým množstvom vody. Po odstránení prchavých zložiek vo vákuu sa získaný zvyšok podrobil chromatografii na silikagéli (eluent: dichlórmetán/metanol 100/3). Získalo sa 1,2 g v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltkastých kryštálov s teplotou topenia 248 až 251 °C.

#### Príklad 4

(7*R*,8*S*,9*R*)-2,3-Dimetyl-8-benzyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridín

Zmes 0,8 g (8*S*,9*R*)-2,3-dimetyl-8-benzyl-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridín-7-ónu, dispergovaná v 20 ml metanolu, sa

spracovala po častiach s 3,3 g bórhydridu sodného (30 minút), potom sa miešala pri teplote miestnosti 20 hodín a potom sa refluxovala 5 hodín. Potom sa koncentrovala do sucha vo vákuu a vmiešala sa do zmesi 20 ml vody a 20 ml dichlórmetánu, zmes sa upravila na pH 8 použitím zriedenej kyseliny chlorovodíkovej za ochladenia, po oddelení vodnej fázy sa táto extrahovala ďalej trikrát vždy s 50 ml dichlórmetánu, organické fázy sa spojili, premyli malým množstvom vody a koncentrovali do sucha vo vákuu na rotačnej odparke. Získaný zvyšok sa čistil na silikagéli (eluent: dichlórmetán/metanol 13/1). Získalo sa 0,3 g v nadpise uvedenej zlúčeniny s teplotou topenia 180 °C (diizopropyléter).

#### Príklad 5

(7*R*,8*S*,9*R*)-2,3,8-Trimetyl-7,8-*O,O*-izopropylidén-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridín

0,5 g (7*R*,8*S*,9*R*)-2,3,8-trimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridín sa dispergovalo v 20 ml 2,2-dimetoxypropánu a spracovalo s 2 g kyseliny *p*-toluénsulfónovej, zmes sa miešala potom pri teplote miestnosti 18 hodín, prchavé zložky sa odstránili vo vákuu, zvyšok sa spracoval so 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a zmes sa extrahovala trikrát, vždy s 50 ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa skoncentrovali do sucha vo vákuu a zvyšok sa podrobil chromatografii na silikagéli (eluent: dichlórmetán/metanol 13/1). Získalo sa 0,28 g v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltkastých kryštálov s teplotou topenia 236 až 237 °C (dietyléter).

#### Príklad 6

(7*R*,8*S*,9*R*)-2,3,8-Trimetyl-7-(2-metoxyetoxy)-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridín

Zmes 0,5 g (7*R*,8*S*,9*R*)-2,3,8-trimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridínu a 0,2 ml koncentrovanej kyseliny sírovej v 10 ml 2-metoxyetanolu sa zahrievala pri teplote olejového kúpeľa 60 °C 24 hodín a potom sa miešala pri teplote miestnosti 40 hodín. Reakčný roztok sa nalial do zmesi 50 ml

nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 50 ml dichlórmétanu a energicky sa miešal. Po oddelení organickej fázy sa vodná fáza extrahovala ďalej trikrát, vždy s 50 ml dichlórmétanu, organické fázy sa spojili, rozpúšťadlo sa oddelilo vo vákuu a získaný zvyšok sa podrobil chromatografii na silikagéli (eluent: dietyléter/dietylamin 1/1). Získalo sa 0,3 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 173 až 174 °C (dietyléter).

#### Príklad 7

(7*R*,8*S*,9*R*)-2,3,8-Trimetyl-7-metoxi-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridín

V nadpise uvedená zlúčenina s teplotou topenia 190 °C (spekanie) sa získala analogicky ako v príklade 6, spracovaním (7*R*,8*S*,9*R*)-2,3,8-Trimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridínu s metanolom.

#### Príklad 8

(7*R*,8*R*,9*R*)-2,3,7-Trimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*]-[1,7]naftyridín

3,5 g (8*R*,9*R*)-2,3-dimetyl-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*]-[1,7]naftyridín-7-ónu sa dispergovalo v 70 ml tetrahydrofuránu pod argónom a spracovalo po kvapkách pri teplote -50 °C s roztokom metyllítia (1,6M roztok v dietyléteri). Teplota sa potom nechala stúpnuť na teplotu miestnosti a zmes sa naliala do nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a extrahovala sa trikrát, vždy so 100 ml dichlórmétanu. Spojené organické fázy sa premyli malým množstvom vody, sušili sa nad síranom sodným a koncentrovali do sucha vo vákuu. Získaný olejový zvyšok sa podrobil chromatografii na silikagéli (eluent: dichlórmétán/metanol 13/1). Získalo sa 1,66 g v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 137 až 138 °C (dietyléter).

Príklad 9

(7*R*,8*R*,9*R*)-2,3,7-Trimetyl-7,8-[1,3]dioxolo-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-*h*][1,7]naftyridín

Zmes 0,5 g (7*R*,8*S*,9*R*)-2,3,7-trimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridínu, 0,1 g bromidu tetrabutylamónneho, 10 ml 50%-ného vodného roztoku hydroxidu sodného a 10 ml dichlórmetánu sa energicky miešala pri teplote miestnosti 2 dni. Zmes sa upravila na pH 8,7 použitím kyseliny chlorovodíkovej za ochladenia a extrahovala sa trikrát, vždy s 50 ml dichlórmetánu, spojené organické fázy sa premyli malým množstvom vody. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získaný olejový zvyšok čistil na silikagéli (eluent: dichlórmetán/metanol 100/3). Získalo sa 0,07 g v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme jasnožltých kryštálov s teplotou topenia 145 až 148 °C za rozkladu (dietyléter).

Príklad 10

(8*S*,9*R*)-2,3-Dimetyl-8-hydroxy-7-metylidén-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-*h*][1,7]naftyridín

Zmes 1,0 g (7*R*,8*R*,9*R*)-2,3,7-trimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftyridínu a 0,45 g koncentrovanej kyseliny sírovej v 15 ml 2-metoxyetanolu sa energicky miešala pri teplote miestnosti 48 hodín, reakčná zmes sa potom naliala do 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahovala sa trikrát, vždy 50 ml dichlórmetánu, organické fázy sa spojili a premyli malým množstvom vody. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získaný olejový zvyšok čistil na silikagéli (eluent: dichlórmetán/metanol 100/1). Získalo sa 0,22 g v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme jasnožltých kryštálov s teplotou topenia 199 až 202 °C (dietyléter).

Príklad 11

(7*S*,8*R*,9*R*)-2,3,7-Trimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]-imidazo[1,2-*a*]pyridín

2,40 ml (2,39 mmol/1M v THF) metyllítia sa pomaly pridalo po kvapkách k roztoku 0,40 g (1,19 mmol) (7*R*,8*R*,9*R*)-2,3-dimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridínu (WO 98/54188) v THF (10 ml) pri teplote -78 °C a zmes sa miešala pri tejto teplote ďalšie 2 hodiny. Potom sa pomaly zahriala na teplotu 0 °C. Reakcia sa dokončila pridaním nasýteného NH<sub>4</sub>Cl roztoku. Reakčná zmes sa potom extrahovala s dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa sušili nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a skoncentrovali vo vákuu. Surový produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou. Získaná diastereoizomérna zmes sa oddelila HPLC. Pričom sa získalo 80,0 mg (0,25 mmol/21 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme jasnohnedej tuhej látky s teplotou topenia väčšou ako 203 °C.

#### Príklad 12

(7*R*,8*R*,9*R*)-2,3,7-Trimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]-imidazo[1,2-*a*]pyridín

2,40 ml (2,39 mmol/1M v THF) metyllítia sa pomaly pridalo po kvapkách k roztoku 0,40 g (1,19 mmol) (7*R*,8*R*,9*R*)-2,3-dimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridínu v THF (10 ml) pri teplote -78 °C a zmes sa miešala pri tejto teplote ďalšie 2 hodiny. Potom sa zmes pomaly zahriala na teplotu 0 °C. Reakcia sa dokončila pridaním nasýteného NH<sub>4</sub>Cl roztoku. Reakčná zmes sa extrahovala s dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa sušili nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a skoncentrovali vo vákuu. Surový produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou. Získaná diastereoizomérna zmes sa oddelila HPLC. Pričom sa získalo 65,0 mg (0,20 mmol/17 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme jasnohnedej tuhej látky s teplotou topenia väčšou ako 205 °C.

#### Príklad 13

(7*S*,8*R*,9*R*)-2,3-Dimetyl-7,8-dihydroxy-7,9-difenyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]-imidazo[1,2-*a*]pyridín

11,90 ml (11,90 mmol/1M v THF) fenyllítia sa pomaly pridalo po kvapkách k roztoku 2,00 g (5,95 mmol) (7*R*,8*R*,9*R*)-2,3-dimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridínu v THF (10 ml) pri teplote -78 °C a zmes sa miešala pri tejto teplote ďalšie 2 hodiny. Potom sa reakčná zmes pomaly zahriala na teplotu 25 °C a miešala sa ďalších 8 hodín. Reakcia sa dokončila pridaním nasýteného NH<sub>4</sub>Cl roztoku. Reakčná zmes sa extrahovala s dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa sušili nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrovali vo vákuu. Surový produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou. Získalo sa 1,66 g (4,29 mmol/72 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 281 °C.

#### Príklad 14

(7*S*,8*R*,9*R*)-2,3-Dimetyl-7-(2',2'-dimetylvinyl)-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridín

Do roztoku 2,0 g (5,95 mmol) (7*R*,8*R*,9*R*)-2,3-dimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridínu v THF (10 ml) sa pomaly po kvapkách pri -78 °C pridalo 23,80 ml (11,90 mmol/0,5M v THF) 2,2-dimetylvinylmagnéziumbromidu a zmes sa miešala pri tejto teplote ďalšie 2 hodiny. Potom sa pomaly zahriala na 25 °C a miešala ďalších 5 hodín. Reakcia sa ukončila pridaním nasýteného roztoku NH<sub>4</sub>Cl. Zmes sa extrahovala dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa vysušili nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a skoncentrovali vo vákuu. Surový produkt sa čistil pomocou stĺpcovej chromatografie. Získalo sa 1,23 g (3,37 mmol/57 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej tuhej látky.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, [D<sub>6</sub>] DMSO): δ = 1,64 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,91 - 4,08 (m, 1H), 4,99 (d, 1H), 5,51 (bs, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 5H), 7,77 (d, 1H).

#### Príklad 15

(7*R*,8*R*,9*R*)-2,3-Dimetyl-7,8-*O*-izopropylidén-9-fenyl-7-vinyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridín

Do suspenzie 0,34 g (1,01 mmol) (7*R*,8*R*,9*R*)-2,3-dimetyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7-vinyl-7*H*-8,9-dihydropyrano[2,3-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridínu v acetóne (10 ml) sa po kvapkách pridalo 0,40 g (3,03 mmol) AlCl<sub>3</sub> rozpusteného v éteri (5,0 ml) a zmes sa miešala pri 25 °C 18 hodín. Reakcia sa ukončila pridaním nasýteného roztoku NaHCO<sub>3</sub>. Reakčná zmes sa extrahovala EtOAc. Spojené organické fázy sa premyli slanou vodou, vysušili nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a skoncentrovali vo vákuu. Zvyšok sa oddelil a čistil pomocou stĺpcovej chromatografie. Získalo sa 0,05 g (0,12 mmol/-12 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 207 °C.

#### Východiskové zlúčeniny

##### Príklad A

##### 6,8-Dibróm-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]pyridín

Zmes 31,8 g 2-amino-3,5-dibrómpyridínu, 22 g 3-bróm-2-butanónu a 350 ml tetrahydrofuránu sa zahrieva za refluxu 9 dní a vytvorená zrazenina sa odfiltrovala a vysušila vo vákuu. Potom sa dispergovala v 1 l vody a pH suspenzie sa upravilo na 8 za použitia 6M vodného roztoku hydroxidu sodného. Zrazenina, ktorá sa tu vytvorila sa odfiltrovala a premyla vodou. Získalo sa 28 g v nadpise uvedenej zlúčeniny s teplotou topenia 207 °C (spekanie).

##### Príklad B

##### 8-Benzyloxy-6-bróm-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]pyridín

34,8 ml ľadovo studeného benzylalkoholu sa po kvapkách pridalo do suspenzie 13,5 g hydridu sodného (60% koncentrácia suspenzie v petroleji) v 510 ml dimetylformamidu a zmes sa miešala 1 hodinu pokým sa neukončil vývoj plynu. 51,2 g 6,8-dibróm-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]pyridínu sa potom pridalo v malých dávkach a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 40 hodín. Potom sa naliala do 1 l ľadovej vody, extrahovala trikrát vždy 100 ml dichlórmétanu, spojené organické

extrakty sa premyli nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho a dvakrát vodou a skoncentrovali do sucha vo vákuu, zvyšok sa miešal s malým množstvom etylacetátu. Zrazenina, ktorá sa tu získala sa odfiltrovala a vysušila vo vákuu. Získalo sa 43,2 g v nadpise uvedenej zlúčeniny s teplotou topenia 151 až 153 °C (etylacetát).

#### Príklad C

##### 8-Benzyloxy-6-etoxykarbonyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín

Zmes 4 g 8-benzyloxy-6-bróm-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu, 0,4 g octanu paládnateho, 1,33 g trifenyľfosfínu, 10 ml trietylamínu a 50 ml etanolu sa zahrievala 16 hodín v atmosfére oxidu uhoľnatého v autokláve (0,5 MPa), prchavé zložky sa odstránili vo vákuu a zvyšok sa čistil pomocou chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát). Získalo sa 2,4 g v nadpise uvedenej zlúčeniny s teplotou topenia 140 až 141 °C (dietyléter).

#### Príklad D

##### 6-Etoxykarbonyl-2,3-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridín-8-ón

Na 3 g 8-benzyloxy-6-etoxykarbonyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu dispergovaného v 50 ml etanolu sa pôsobilo 0,5 g 10%-ného paládia/aktívne uhlie a zmes sa hydrogenovala pod tlakom vodíka 5 MPa (50 bar) 20 hodín v olejovom kúpeli s teplotou 75 °C. Po ochladení sa katalyzátor odfiltroval, filtrát sa skoncentroval na 1/5 objemu vo vákuu a bezfarebná zrazenina, ktorá sa tu vytvorila sa odfiltrovala. Filtrát zo zrazeniny sa skoncentroval dosucha a čistil pomocou chromatografie na silikagéli (eluent: metylénchlorid/metanol 100/3). Získalo sa 0,32 g 6-etoxykarbonyl-8-hydroxy-2,3-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridínu. Aby sa zlúčenina skonvertovala na v nadpise uvedenú zlúčeninu, rozpustila sa v chloroforme, a potom sa na ňu pôsobilo 1,6 g oxidu manganičitého a zmes sa miešala 20 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zmes prefiltrovala, filtrát sa skoncentroval dosucha vo vákuu a získaný zvyšok sa čistil na silikagéli (eluent:

metylénchlorid/metanol 13/1). Získalo sa 0,2 g v nadpise uvedenej zlúčeniny s teplotou topenia 138 až 140 °C (dietyléter).

#### Príklad E

##### 8-Benzyloxy-6-hydroxymetyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín

Na roztok 1,2 g 8-benzyloxy-6-etoxykarbonyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]-pyridínu v 20 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote miestnosti pôsobilo malými dávkami 0,2 g hydridu lítneho, potom sa miešal jednu hodinu a postupne sa na neho pôsobilo 0,2 ml vody, 0,2 ml 6M roztoku hydroxidu sodného a 0,6 ml vody. Potom sa zmes dvakrát extrahovala metylénchloridom (50 ml oba razy), spojené organické fázy sa skoncentrovali do sucha vo vákuu a zvyšok sa čistil na silikagéli (eluent: metylénchlorid/metanol 13/1). Získalo sa 0,4 g v nadpise uvedenej zlúčeniny s teplotou topenia 213 až 215 °C (acetón).

#### Príklad F

##### 6-Hydroxymetyl-2,3-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridín-8-ón

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala analogicky ako postupe opísanom v príklade D použitím východiskovej zlúčeniny 8-benzyloxy-6-hydroxymetyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu debenzyláciou/hydrogenáciou s paládiom/aktívnym uhlím.

#### Príklad G

##### 2,3-Dimetyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridín-8-ón

a) 500 g (2,35 mol) 8-amino-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu (pozri EP-A-299470) a 150 g paládia na aktívnom uhlí (10% Pd) suspendovaných v 5,0 l 6N kyseliny chlorovodíkovej sa miešalo pri 50 °C 24 hodín pod tlakom vodíka 1 MPa (10 bar). Katalyzátor sa odfiltroval a reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu na 2,0 l. Získaný roztok sa extrahoval dichlórmétanom. pH vodnej fázy sa upravilo na

4,8 až 5,0 za použitia koncentrovaného roztoku amoniaku a zmes sa opäť extrahovala dichlórmetánom. Postup sa zopakoval desaťkrát. Spojené organické fázy sa vysušili nad síranom sodným a skoncentrovali. Surový produkt sa vykryštalizoval z izopropanolu. Získalo sa 334,1 g v nadpise uvedenej zlúčeniny s teplotou topenia 178,5 °C vo forme bledohnedých kryštálov (izopropanol).

V nadpise uvedená zlúčenina sa môže pripraviť alternatívne nasledovným spôsobom:

b) Zmes 252 g 8-benzyloxy-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu, 84 g hydrogenuhlčitanu sodného a 27 g katalyzátora paládium/uhlie (10% Pd) v 500 ml metanolu sa najprv hydrogenovala pri 40 °C vodíkom (0,5 MPa (5 bar)) v autokláve (20 h). Teplota sa potom znížila na 20 °C a tlak vodíka na 0,2 MPa (2 bar) a hydrogenácia pokračovala pokým sa neukončila pomalá absorpcia vodíka (približne 10 h, kontrola pomocou TLC). Katalyzátor sa potom odfiltroval, filtračný koláč sa premyl 200 ml metanolu, filtrát sa skoncentroval do sucha vo vákuu, zvyšok sa miešal s 200 ml chloroformu a nerozpustný materiál sa odfiltroval. Filtračný koláč sa dobre premyl 150 ml chloroformu a filtrát sa skoncentroval do sucha vo vákuu. Získalo sa 142 g v nadpise uvedenej zlúčeniny s teplotou topenia 178 až 179 °C (2-propanol).

#### Príklad H

##### 2-Metyl-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-a]pyridín-8-ón

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala analogicky ako v postupe opísanom v príklade Ga použitím východiskovej zlúčeniny 8-amino-2-metylimidazo[1,2-a]pyridínu opísanej v EP-A-299470 vo forme svetlohnedej tuhej látky s teplotou topenia 147 až 149 °C (dichlórmetán).

#### Príklad I

##### 3-Formyl-2-metyl-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-a]pyridín-8-ón

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala analogicky ako v postupe opísanom v príklade Ga použitím východiskovej zlúčeniny 8-amino-3-formyl-2-metyl-imidazo[1,2-a]pyridínu opísanej v EP-A-299470.

#### Príklad J

6-Chlór-2-metyl-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-a]pyridín-8-ón

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala analogicky ako v postupe opísanom v príklade D použitím východiskovej zlúčeniny 8-benzyloxy-6-chlór-2-metyl-imidazo[1,2-a]pyridínu (EP-A-299470) debenzyláciou/hydrogenáciou s paládiom/-aktívnym uhlím.

#### Príklad K

6-Chlór-3-formyl-2-metyl-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-a]pyridín-8-ón

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala analogicky ako v postupe opísanom v príklade D použitím východiskovej zlúčeniny 8-benzyloxy-6-chlór-3-formyl-2-metyl-imidazo[1,2-a]pyridínu (EP-A-299470) debenzyláciou/hydrogenáciou s paládiom/-aktívnym uhlím.

#### Priemyselná využiteľnosť

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli majú cenné farmakologické vlastnosti, ktoré ich robia komerčne použiteľnými. Zvlášť vykazujú zreteľnú inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny a výborný gastrický a intestinálny ochranný účinok u teplokrvných zvierat, najmä u človeka. V tejto súvislosti sa zlúčeniny podľa vynálezu vyznačujú vysokou selektivitou účinku, výhodnou dobou trvania účinku a najmä dobrým enterálnym účinkom, neprítomnosťou významných vedľajších účinkov a rozsiahlym terapeutickým rozsahom.

„Gastrická a intestinálna ochrana“ sa v tejto súvislosti rozumie prevencia a liečba gastrointestinálnych ochorení, najmä gastrointestinálnych zápalových ochorení a lézií (ako sú napríklad žalúdočné vredy, dvanástnikové vredy, gastritída, hyperkyslá alebo s liekmi spojená funkčná gastropatia), ktoré môžu byť spôsobené

napríklad mikroorganizmami (napríklad *Helicobacter pylori*), bakteriálnymi toxínmi, liekmi (napríklad určitými protizápalovými a antireumatickými liekmi), chemikáliami (napríklad etanolom), žalúdočnými kyselinami alebo stresovými situáciami.

S ich výbornými vlastnosťami sa zlúčeniny podľa vynálezu ukázali byť výrazne lepšími ako sú zlúčeniny známe z doterajšieho stavu techniky v rôznych situáciách, v ktorých sú protivredové a protisekrečné vlastnosti určujúce. Vzhľadom na tieto vlastnosti sú zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmakologicky prijateľné soli výnimočne vhodné na použitie v humánnej aj veterinárnej medicíne, kde sa používajú najmä na liečenie a/alebo profylaxiu porúch žalúdka a/alebo čreva.

Vynález sa preto ďalej týka zlúčenín podľa vynálezu na použitie na liečenie a/alebo profylaxiu vyššie uvedených ochorení.

Vynález tiež zahrnuje použitie zlúčenín podľa vynálezu na výrobu liekov, ktoré sa používajú na liečenie a/alebo profylaxiu vyššie uvedených ochorení.

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín podľa vynálezu na liečenie a/alebo profylaxiu vyššie uvedených ochorení.

Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú jednu alebo viac zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich farmakologicky prijateľných solí.

Lieky sa pripravujú spôsobmi, ktoré sú známe *per se* a sú dobre známe odborníkom v danej oblasti techniky. Ako lieky sa farmakologicky účinné zlúčeniny (= účinné zlúčeniny) podľa vynálezu používajú ako také alebo výhodne spolu s vhodnými farmaceutickými excipientami alebo vehikulami vo forme tabliet, poťahovaných tabliet, kapsúl, čapíkov, náplastí (ako je napríklad TTS), emulzií, suspenzií alebo roztokov, kde je obsah účinnej zlúčeniny výhodne medzi 0,1 až 95 %, a kde sa forma farmaceutického podávania, (napríklad forma s oneskoreným uvoľňovaním alebo enterická forma) vhodná pre danú účinnú zlúčeninu a/alebo požadovaný začiatok účinku a/alebo trvanie účinku, môže získať vhodnou voľbou excipientov alebo vehikúl.

Odborník v danej oblasti techniky vie na základe svojich odborných znalostí, ktoré excipienty a vehikulá sú vhodné pre požadovaný farmaceutický prostriedok. Okrem rozpúšťadiel, gélotvorných činidiel, čapíkových základov, tabletových excipientov a iných nosičov aktívnej zlúčeniny je možné použiť, napríklad,

antioxidanty, disperzné činidlá, emulzifikátory, protipenivé činidlá, činidlá na úpravu chuti, konzervačné činidlá, rozpúšťacie činidlá, farbivá alebo najmä permeačné promótory a komplexovonné činidlá (napríklad cyklodextríny).

Účinné zlúčeniny sa môžu podávať orálne, parenterálne alebo perkutánne.

Vo všeobecnosti sa ukázalo byť výhodným v humánnej medicíne podávať účinnú zlúčeninu(y) v prípade orálneho podávania v dennej dávke približne 0,01 až 20, výhodne 0,05 až 5, výhodnejšie 0,1 až 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti, ak je to vhodné vo forme niekoľkých, výhodne 1 až 4 jednotlivých dávok na dosiahnutie požadovaného výsledku. V prípade parenterálnej liečby sa môžu použiť podobné alebo (najmä v prípade intravenózneho podávania účinnej zlúčeniny) podľa predpisu nižšie dávky. Ktorýkoľvek odborník v danej oblasti techniky môže ľahko určiť na základe svojich odborných znalostí optimálnu dávku a spôsob podávania účinnej zlúčeniny potrebnej v každom prípade.

Ak sa zlúčeniny podľa vynálezu a/alebo ich soli použijú na liečenie vyššie uvedených ochorení, môžu farmaceutické prostriedky obsahovať tiež jednu alebo viac farmakologicky účinných zložiek iných farmaceutických skupín. Môžu byť uvedené nasledujúce príklady: transkvilizéry (napríklad z benzodiazepínových skupín, napríklad diazepam), spazmolytiká (napríklad bietamiverín alebo camylofín), anticholinergiká (napríklad oxyfencyklímín alebo fenkarbamid), lokálne anestetiká (napríklad tetrakaín alebo prokaín) a ak je to vhodné, tiež enzýmy, vitamíny alebo aminokyseliny.

Je potrebné v tejto súvislosti zdôrazniť kombináciu zlúčeniny podľa vynálezu s farmaceutikami, ktoré inhibujú sekréciu kyseliny, ako sú  $H_2$  blokátory (napríklad cimetidín, ranitidín),  $H^+/K^+$  ATPázové inhibítory (napríklad omeprazol, pantoprazol), alebo ďalej s takzvanými periférnymi anticholinergikami (napríklad pirenzepín, telenzepín) a so žalúdočnými antagonistami so zameraním sa na zvýšenie hlavného účinku v aditívnom alebo superaditívnom zmysle a/alebo na elimináciu alebo zníženie vedľajších účinkov, alebo ďalej kombinácia s antibakteriálne účinnými látkami (ako sú cefalosporíny, tetracyklíny, penicilíny, makrolidy, nitroimidazoly alebo alternatívne soli bizmutu) na kontrolu *Helicobacter pylori*. Príkladmi antibakteriálne účinných zložiek na kombináciu sú mezlocilín, ampicilín, amoxicilín, cefalotín, cefoxitín, cefotaxím, imipeném, gentamycín, amikacín, erytromycín,

ciprofloxacín, metronidazol, klaritromycín, azitromycín a ich kombinácie (napríklad klaritromycín + metronidazol).

#### Farmakológia

Vynikajúci žalúdočný ochranný účinok a inhibičný účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny zlúčenín podľa vynálezu môže byť demonštrovaný testami na zvieracích experimentálnych modeloch. Zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré sa testovali v modeli uvedenom nižšie, boli označené číslami, ktoré sa zhodujú s číslami týchto zlúčenín v príkladoch uskutočnenia vynálezu.

Testovanie sekrečného inhibičného účinku na žalúdku potkana, na ktorom sa uskutočnila perfúzia

V tabuľke A nižšie je znázornený vplyv zlúčenín podľa vynálezu po intravenóznom podaní na pentagastrínom stimulovanú sekréciu kyseliny žalúdka potkana, na ktorom sa uskutočnila perfúzia.

Tabuľka A

| Číslo | Dávka ( $\mu\text{mol/kg}$ ) i.v. | Inhibícia sekrécie kyseliny (%) |
|-------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 2     | 1                                 | 100                             |
| 8     | 1                                 | 100                             |
| 10    | 1                                 | 100                             |
| 12    | 1                                 | 100                             |

#### Metodológia

Brucho anestetizovaných potkanov (CD potkany, samičky, 200 až 250 g; 1,5 g/kg i.m. uteránu) sa otvorilo po tracheotómii pomocou stredného vrchného abdominálneho rezu a PVC katéter sa transorálne upevnil do pažeráka a ďalší cez pylorus tak, aby konce trubice ešte vyčnievali do žalúdočnej dutiny. Katéter vedúci z pyloru viedol von cez bočný otvor v pravej abdominálnej stene.

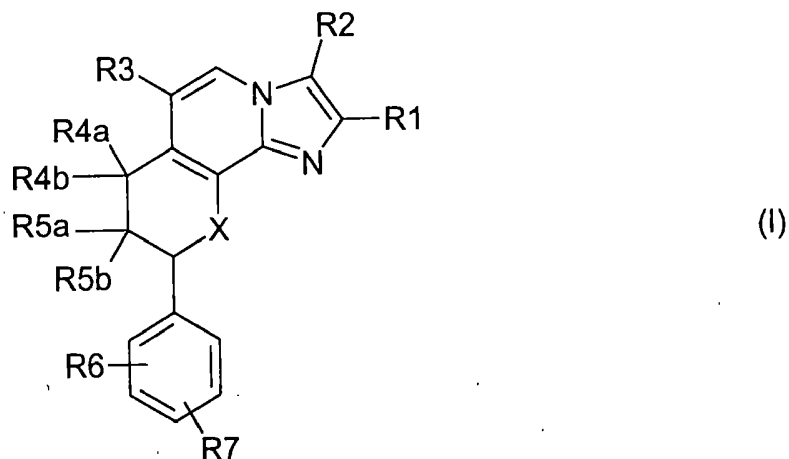
Po dôkladnom prepláchnutí (približne 50 až 100 ml) súvislo prechádzal cez žalúdok nepretržitý prúd fyziologického roztoku NaCl (0,5 ml/min, pH 6,8 až 6,9; Braun-Unita I) pri teplote 37 °C. Vo výtoku zozbieranom vždy v intervale 15 minút sa určilo pH (pH meter 632, sklenená elektróda EA 147;  $\phi$  = 5 mm, Metrohm) a vylúčená HCl sa určila titráciou s čerstvo pripraveným 0,01N roztokom NaOH na pH 7 (Dosimat 665 Metrohm).

Žalúdočná sekrécia sa stimulovala nepretržitou infúziou 1  $\mu$ g/kg (= 1,65 ml/h) i.v. pentagastrínu (ľavá stehenná žila) približne 30 minút po skončení operácie (t.j. po určení 2 predbežných frakcií). Testované zlúčeniny sa podali intravenózne v kvapalnom objeme 1 ml/kg 60 minút po začatí pentagastrínovej nepretržitej infúzie.

Teplota tela zvierat sa držiavala pri konštantnej teplote 37,8 až 38 °C pomocou infračerveného žiarenia a vyhrievacích vankúšov (automatická, bez-kroková kontrola pomocou senzora rektálnej teploty).

# PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Alkylované imidazopyridínové deriváty všeobecného vzorca I



kde

R1 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl alebo hydroxy-1-4C-alkyl,

R2 je vodík, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl, halogén, 2-4C-alkenyl alebo 2-4C-alkinyl,

R3 je vodík, halogén, trifluórmetyl, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, 2-4C-alkinyl, karboxyl, -CO-1-4C-alkoxy, hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, fluór-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl alebo radikál -CO-NR3aR3b,

jeden zo substituentov R4a a R4b je vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-alkylkarbonyloxy alebo radikál R4', alebo R4a a R4b spolu sú O (kyslík) alebo 1-7C-alkylidén,

kde R4' je radikál, z ktorého sa za fyziologických podmienok vytvorí hydroxylová skupina,

jeden zo substituentov R5a a R5b je vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a druhý je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-alkylkarbonyloxy alebo radikál R5', alebo R5a a R5b spolu sú O (kyslík) alebo 1-7C-alkylidén,

kde R5' je radikál, z ktorého sa za fyziologických podmienok vytvorí hydroxylová skupina,  
alebo v ktorom

jeden zo substituentov R4a a R4b na jednej strane a jeden zo substituentov R5a a R5b na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a zvyšné substituenty v každom prípade spolu vytvárajú 1-4C-alkyléndioxylový radikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R4a, R4b, R5a a R5b musia mať význam 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl alebo kde buď R4a a R4b alebo R5a a R5b spolu musia byť 1-7C-alkylidén,

R6 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxykarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino alebo trifluórmetyl,

R7 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, a

R3b je vodík, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

alebo kde

R3a a R3b spolu, včítane dusíkového atómu, na ktorý sú naviazané, sú pyrrolidino, piperidino alebo morfolinoradikál,

alebo ich soli.

## 2. Alkylované imidazopyridínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku

1, v ktorých

R1 je 1-4C-alkyl,

R2 je 1-4C-alkyl alebo hydroxy-1-4C-alkyl,

R3 je vodík, halogén, karboxyl, -CO-1-4C-alkoxy, hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, fluór-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl alebo radikál -CO-NR3aR3b,

jeden zo substituentov R4a a R4b je vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy alebo radikál -OR', alebo R4a a R4b spolu sú O (kyslík) alebo 1-4C-alkylidén,

jeden zo substituentov R5a a R5b je vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a druhý je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy alebo radikál -OR', alebo R5a a R5b spolu sú O (kyslík) alebo 1-4C-alkylidén,

alebo v ktorom

jeden zo substituentov R4a a R4b na jednej strane a jeden zo substituentov R5a a R5b na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl a zvyšné substituenty v každom prípade spolu vytvárajú 1-4C-alkyléndioxylový radikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R4a, R4b, R5a a R5b musia mať význam 1-7C-alkyl, 2-7C-alkenyl, fenyl alebo fen-1-4C-alkyl alebo kde buď R4a a R4b alebo R5a a R5b spolu musia byť 1-7C-alkylidén,

R6 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxykarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino alebo trifluórmetyl,

R7 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy, a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, a

R3b je vodík, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

alebo kde

R3a a R3b spolu, včítane dusíkového atómu, na ktorý sú naviazané, sú pyrolidino, piperidino alebo morfolinoradikál,

a kde

R' sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

-C(O)-NR8R9,

-C(O)-alk-NR8R9,

-C(O)-alk-C(O)-NR8R9,

-P(O)(OH)<sub>2</sub>,

-S(O)<sub>2</sub>NR8R9,

-C(O)-R8,

-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>R10R11,

-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, a

-CH<sub>2</sub>-OR8,

kde

alk je 1-7C-alkylén,

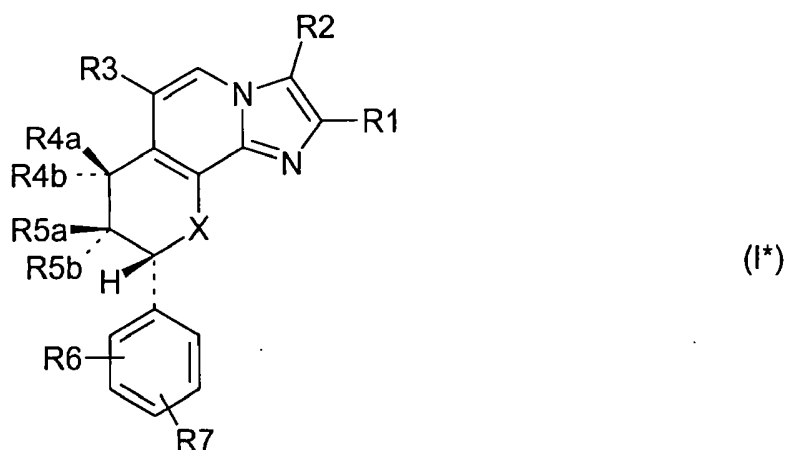
R8 je vodík, 1-10C-alkyl alebo 1-4C-alkyl substituovaný halogénom, skupinou karboxyl, hydroxyl, sulfo ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), sulfamoyl ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), karbamoyl ( $-\text{CONH}_2$ ), 1-4C-alkoxy alebo 1-4C-alkoxykarbonyl,

R9 je vodík alebo 1-4C-alkyl,

R10 je vodík, halogén, nitro, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkoxykarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino alebo trifluórmetyl, a

R11 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy,  
alebo soli týchto zlúčenín.

3. Alkylované imidazopyridínové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca I\*



kde

R1 je 1-4C-alkyl,

R2 je 1-4C-alkyl,

R3 je vodík, chlór, fluór, hydroxymetyl, difluórmetyloxymetyl alebo radikál  $-\text{CO}-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

jeden zo substituentov R4a a R4b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy alebo radikál  $-\text{OR}'$ , alebo R4a a R4b spolu sú O (kyslík) alebo metylén,

jeden zo substituentov R5a a R5b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy alebo radikál -OR', alebo R5a a R5b spolu sú O (kyslík) alebo metylén,

alebo v ktorom

jeden zo substituentov R4a a R4b na jednej strane a jeden zo substituentov R5a a R5b na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a zvyšné substituenty v každom prípade spolu vytvárajú metyléndioxy, etyléndioxy alebo izopropylidéndioxyradikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R4a, R4b, R5a a R5b musia mať význam 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl alebo kde buď R4a a R4b alebo R5a a R5b spolu musia byť metylén,

R6 je vodík,

R7 je vodík, a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, a

R3b je vodík, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

a kde

R' sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

-C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,

-C(O)-alk-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,

-C(O)-alk-C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,

-P(O)(OH)<sub>2</sub>,

-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,

-C(O)-R<sub>8</sub>,

-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>,

-C(O)-OR<sub>8</sub>,

-C(O)-alk-C(O)-OR<sub>8</sub>,

-C(O)-C(O)-OR<sub>8</sub>, a

-CH<sub>2</sub>-OR<sub>8</sub>,

kde

alk je 1-7C-alkylén,

R8 je vodík, 1-10C-alkyl alebo 1-4C-alkyl substituovaný skupinou karboxyl alebo sulfo ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ),

R9 je vodík alebo 1-4C-alkyl,

R10 je vodík, halogén, nitro, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkoxykarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxykarbonylamino alebo trifluórmetyl, a

R11 je vodík, halogén, 1-4C-alkyl alebo 1-4C-alkoxy, alebo soli týchto zlúčenín.

4. Alkylované imidazopyridínové deriváty všeobecného vzorca I\* podľa nároku 3, kde

R1 je metyl,

R2 je metyl,

R3 je vodík, chlór, fluór, hydroxymetyl, difluórmetoxymetyl alebo radikál  $-\text{CO}-\text{NR3aR3b}$ ,

jeden zo substituentov R4a a R4b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy, alebo R4a a R4b spolu sú O (kyslík) alebo metylén,

jeden zo substituentov R5a a R5b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a druhý je hydroxyl,

alebo v ktorom

jeden zo substituentov R4a a R4b na jednej strane a jeden zo substituentov R5a a R5b na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl a zvyšné substituenty v každom prípade spolu vytvárajú metyléndioxy, etyléndioxy alebo izopropylidéndioxyradikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R4a, R4b, R5a a R5b musia mať význam 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl alebo kde buď R4a a R4b alebo R5a a R5b spolu musia byť metylén,

R6 je vodík,

R7 je vodík, a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, metyl, etyl, propyl, 2-hydroxyetyl alebo 2-metoxyetyl, a

R3b je vodík, metyl alebo etyl,  
alebo soli týchto zlúčenín.

5. Alkylované imidazopyridínové deriváty všeobecného vzorca I\* podľa nároku 3, kde

R1 je metyl,

R2 je metyl,

R3 je vodík, chlór, fluór, hydroxymetyl, difluórmtoxymetyl alebo radikál -CO-NR3aR3b,

jeden zo substituentov R4a a R4b je vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl a druhý je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy, alebo R4a a R4b spolu sú O (kyslík) alebo metylén,

R5a je 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl, benzyl alebo hydroxyl,

R5b je vodík alebo hydroxyl, kde R5a a R5b nie sú súčasne hydroxyl,  
alebo v ktorom

jeden zo substituentov R4a a R4b na jednej strane a jeden zo substituentov R5a a R5b na druhej strane je v každom prípade vodík, 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl a zvyšné substituenty v každom prípade spolu vytvárajú metyléndioxy, etyléndioxy alebo izopropylidéndioxyradikál,

kde aspoň jeden zo substituentov R4a, R4b, R5a a R5b musia mať význam 1-4C-alkyl, 2-4C-alkenyl, fenyl alebo benzyl alebo kde R4a a R4b spolu musia byť metylén,

R6 je vodík,

R7 je vodík, a

X je O (kyslík) alebo NH,

kde

R3a je vodík, metyl, etyl, propyl, 2-hydroxyetyl alebo 2-metoxetyl, a

R3b je vodík, metyl alebo etyl,  
alebo soli týchto zlúčenín.

6. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje alkylovaný imidazopyridínový derivát podľa nároku 1 a/alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ spolu s bežným farmaceutickým excipientom a/alebo vehikulom.

7. Použitie alkylovaných imidazopyridínových derivátov podľa nároku 1 a ich farmaceuticky prijateľných solí na výrobu lieku na prevenciu a liečenie gastro-intestinálnych chorôb.

8. Alkylované imidazopyridínové deriváty podľa nároku 1 a ich farmaceuticky prijateľné soli na použitie na prevenciu a liečenie gastrointestinálnych chorôb.