



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20041096 A2

HR P20041096 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. cl.⁷: C 07 D 471/14
C 07 D 491/14
A 61 K 31/436
A 61 K 31/437
A 61 P 1/00

(21) Broj prijave u HR: P20041096A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 22.11.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP03/04134
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.04.2003.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/091253
Datum međunarodne objave: 06.11.2003.

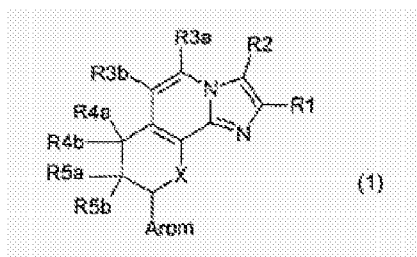
(31) Broj prve prijave: 02009104.7 (32) Datum podnošenja prve prijave: 24.04.2002. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:
(72) Izumitelji:

Altana Pharma AG, Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, DE
Wilm Buhr, Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz, DE
Peter Jan Zimmermann, Zum Lerchental 43/1, 78315 Radolfzell, DE
Jörg Senn-Bilfinger, Säntisstrasse 7, 78464 Konstanz, DE
Stefan Postius, Austrasse 4b, 78467 Konstanz, DE
Guido Hanauer, Säntisblick 18, 78465 Konstanz, DE
Wolfgang Kromer, Hinterhauserstrasse 5, 78464 Konstanz, DE
Wolfgang-Alexander Simon, Schubertstrasse 17, 78464 Konstanz, DE
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: NITROZIRANI IMIDAZOPIRIDINI

(57) Sažetak: Izum se odnosi na nitrozatirane imidazopiridine određene formule (I),



u kojoj supstituenti i simboli imaju značenja navedena u opisu. Ovi spojevi imaju svojstvo inhibicije želučane sekrecije i protu-upalna i antibakterijska svojstva.

HR P20041096 A2

OPIS IZUMA

Tehničko područje

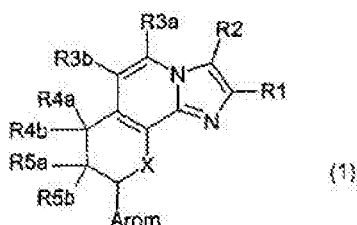
- 5 Izum se odnosi na nove spojeve koji se upotrebljavaju u farmaceutskoj industriji kao aktivni spojevi za proizvodnju lijekova.

Stanje tehnike

- 10 U međunarodnim patentnim prijavama WO 98/42707 (= US patent 6,197,783), WO 98/54188, WO 00/17200, WO 00/26217, WO 00/63211, WO 01/72756, WO 01/72754, WO 01/72755 i WO 01/72757 su opisani triciklički imidazopiridinski derivati koji imaju vrlo specifičan oblik supstitucije, a koji bi trebali biti prikladni za liječenje želučanih i crijevnih bolesti. U međunarodnim patentnim prijavama WO 94/04484, WO 94/12463, WO 00/72838 i WO 01/66088 opisani su razni dušični esteri koji oslobađaju NO i njihova upotreba za proizvodnju lijekova i za
15 liječenje bolesti, npr. bakterijskih infekcija. U međunarodnim patentnim prijavama WO 00/50037 i WO 02/00166 opisani su razni nitrozni i nitrozilirani inhibitori proton pumpe. U J. Med. Chem. 2001, 44, 3463-3468, Marco L. Lolli et al. opisuju derivate ibuprofena koji oslobađaju NO i koji imaju protu-upalna svojstva.

Kratki opisa izuma

- 20 Izum se odnosi na spojeve formule 1



u kojoj

- R1 je vodik, 1-4C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-ciklo-alkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-
25 -alkoksikarbonil, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil ili hidroksi-1-4C-alkil,
R2 je vodik, 1-4C-alkil, aril, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil, cijanometil ili R21, gdje
R21 je $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$ ili $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$, gdje
x je cijeli broj od 2 do 6 i
30 y je cijeli broj od 1 do 3,
R3a je vodik, halogen, fluor-1-4C-alkil, 1-4C-alkil, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, karboksil, $-\text{CO}-1-4\text{C-alkoksi}$, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, fluor-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil ili radikal $-\text{CO}-\text{NR}_31\text{R}_32$,
R3b je vodik, halogen, fluor-1-4C-alkil, 1-4C-alkil, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, karboksil, $-\text{CO}-1-4\text{C-alkoksi}$, hidroksi-1-
35 -4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, fluor-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil ili radikal $-\text{CO}-\text{NR}_31\text{R}_32$, gdje
R31 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil i
R32 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, ili gdje
R31 i R32 zajedno, uključiv dušikov atom na koji su obadva povezana, su piperidino, piperidino ili morfolino
40 radikal,
jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, s okso supstituirani 1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkilkarboniloksi, potpuno ili uglavnom s halogenim supstituirani 1-4C-alkoksi, radikal R41 ili radikal R42, ili gdje
45 R4a i R4b zajedno predstavljaju O (kisik) ili su 1-7C-alkiliden, gdje
R41 je radikal u kojem je hidroksi skupina nastala pod fiziološkim uvjetima, i gdje
R42 je $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}_6$, $-\text{O}-\text{Alk1}-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{Alk1}-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{Alk1}-\text{O}-\text{R}_6$ ili $-\text{S}(\text{O})_n-\text{Alk1}-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}_6$, gdje
50 R6 je 1-7C-alkil, halo-1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, karboksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil-1-4C-alkil ili di-1-4C-alkilamino-1-4C-alkil, Ar ili Ar-1-4C-alkil, gdje
Ar je fenil ili supstituirani fenil koji ima jedan, dva ili tri jednaka ili različita supstituenta odabrana iz skupine koju čine 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkil-karbonil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluorometil,

di-fluormetoksi, trifluormetoksi, amino, 1-4C-alkoksikarbonil-amino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonil amino i nitro,

Alk1 je 2-7C-alkilen ili 3-4C-alkenilen supstituiran sa supstituentom iz niza koji čine 1-4C-alkil, hidroksil, okso, karboksil, halogen, amino, 1-4C-alkoksikarbonilamino ili fenil,

m je cijeli broj od 2 do 7,

n je broj 0, 1 ili 2 i

p je broj 0, 1 ili 2,

jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a

drugi je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi, s okso supstituirani 1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-ciklo-alkil-1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-ciklo-alkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkilkarboniloksi, potpuno ili uglavnom s halogenim supstituirani 1-4C-alkoksi, radikal R51, radikal R52 ili radikal R53, ili gdje

R5a i R5b zajedno predstavljaju O (kisik) ili su 1-7C-alkiliden, gdje

R51 je radikal u kojem je hidroksi skupina nastala pod fiziološkim uvjetima,

R52 je $-O-(CH_2)_q-S(O)_r-R7$, $-S(O)_r-(CH_2)_q-OH$, $-S(O)_r-(CH_2)_q-O-R7$, $-S(O)_r-(CH_2)_q-S(O)_r-R7$, $-O-Alk2-S(O)_r-R7$, $-S(O)_r-R7$, $-S(O)_r-Alk2-OH$, $-S(O)_r-Alk2-O-R7$ ili $-S(O)_r-Alk2-S(O)_r-R7$, gdje

R7 je 1-7C-alkil, halo-1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, karboksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil-1-4C-alkil ili di-1-4C-alkilamino-1-4C-alkil, Ar ili Ar-1-4C-alkil, gdje

Ar je fenil ili supstituirani fenil koji ima jedan, dva ili tri jednaka ili različita supstituenta odabrana iz skupine koju čine 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkil-karbonil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil, di-fluormetoksi, trifluormetoksi, amino, 1-4C-alkoksikarbonil-amino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonil amino i nitro,

Alk2 je 2-7C-alkilen ili 3-4C-alkenilen supstituiran sa supstituentom iz niza koji čine 1-4C-alkil, hidroksil, okso, karboksil, halogen, amino, 1-4C-alkoksikarbonil-amino ili fenil,

q je cijeli broj od 2 do 7,

r je broj 0, 1 ili 2 i

t je broj 0, 1 ili 2, i gdje

R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-NO_y$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje x je cijeli broj od 2 do 6 i y je cijeli broj od 1 do 3, ili gdje

jedan od supstituenata R4a i R4b s jedne strane i jedan od supstituenata R5a i R5b s druge strane je u svakom slučaju vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a ostali supstituenti u svakom slučaju zajedno tvore 1-4C-alkilenedioksi radikal, koji je po želji potpuno ili djelomično supstituiran s halogenim,

Arom je mono- ili biciklički aromatski radikal supstituiran s R8, R9, R10 i R11, koji je odabran iz skupine koju čine fenil, naftil, pirolil, pirazolil, imidazolil, 1,2,3-triazolil, indolil, benzimidazolil, furanil (fural), benzofuranil (benzofural), tiofenil (tienil), benzotiofenil (benzotienil), tiazolil, izoksazolil, piridimil, pirimidinil, kinolinil i izokinolinil, gdje

R8 je vodik, 1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 2-4C-alkeniloksi, 1-4C-alkilkarbonil, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, karboksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-karbonil-1-4C-alkil, halogen, hidroksil, aril, aril-1-4C-alkil, ariloksi, aril-1-4C-alkoksi, trifluormetil, nitro, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, 1-4C-alkilkarbonil-amino, 1-4C-alkoksikarbonilamino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonilamino ili sulfonil,

R9 je vodik, 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-karbonil, halogen, trifluormetil ili hidroksil,

R10 je vodik, 1-4C-alkil ili halogen i

R11 je vodik, 1-4C-alkil ili halogen, gdje aril je fenil ili supstituirani fenil koji ima jedan, dva ili tri jednaka ili različita supstituenta odabrana iz skupine koju čine 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil, nitro, trifluormetoksi, hidroksil i cijano,

X je O (kisik) ili NH, i njihove soli, pod uvjetom da

R2 ima značenje R21 ili jedan od R5a i R5b ima značenje R53, ili

R2 ima značenje R21, a jedan od R5a i R5b ima značenje R53.

1-4C-alkil predstavlja ravne ili razgranate alkilne radikale koji imaju 1 do 4 ugljikova atoma. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu butil, i2obutil, sek-butil, terc-butil, propil, izopropil, etil i metilni radikal.

3-7C-cikloalkil predstavlja ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil i cikloheptil, od kojih prednost imaju ciklopropil, ciklobutil i ciklopentil.

3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 3-7C-cikloalkilnih radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu ciklopropilmetil, cikloheksilmetil i cikloheksiletilni radikal.

1-4C-alkoksi predstavlja radikale, koji osim kisikovog atoma sadrže ravan ili razgranati alkilni radikal koji ima 1 do 4 ugljikova atoma. Primjeri koji se mogu spomenuti su butoksi, izobutoksi, sek-butoksi, terc-butoksi, propoksi, izopropoksi i ponajprije etoksi i metoksi radikal.

1-4C-alkoksi-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu metoksimetil, metoksietilni radikal i butoksietilni radikal.

5 1-4C-alkoksikarbonil (-CO-1-4C-alkoksi) predstavlja karbonilnu skupinu na koju je povezan jedan od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu metoksikarbonil ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) i etoksikarbonil radikalni radikal ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$).

10 2-4C-alkenil predstavlja ravne ili razgranate alkenilne radikale koji imaju 2 do 4 ugljikova atoma. Primjeri koji su mogu spomenuti jesu 2-butenil, 3-butenil, 1-propenil i 2-propenilni radikal (alilni radikal).

2-4C-alkinil predstavlja ravne ili razgranate alkinilne radikale koji imaju 2 do 4 ugljikova atoma. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu 2-butenil, 3-butenil, i ponajprije 2-propinil, radikal (propargil radikal).

15 Fluor-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala, koji je supstituiran s jednim ili više atoma fluora. Primjer koji se može spomenuti je trifluormetilni radikal.

Hidroksi-1-4C-alkil predstavlja gore spomenute 1-4C-alkilne radikale, koji su supstituirani s hidroksi skupinom. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu hidroksi-metil, 2-hidroksietil i 3-hidroksipropilni radikal.

20 Halogen u okviru značajna izuma je brom, klor i fluor. Skupina $-\text{NO}_y$, u kojoj y može biti broj 1, 2 ili 3, predstavlja skupinu koja može osloboditi dušikov monoksid. U tom smislu prednost se daje skupini $-\text{NO}_3$ ($-\text{O}-\text{NO}_2$ nitrat).

25 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala, koji je supstituiran s daljnjim 1-4C-alkoksi radikalom. Primjeri koji se mogu spomenuti su radikali 2-(metoksi)etoksi ($\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$) i 2-(etoksi) etoksi ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$).

30 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala. Primjer koji se može spomenuti je radikal 2-(metoksi) etoksimetil ($\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$).

35 Fluor-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala, koji je supstituiran s fluor-1-4C-alkoksi radikalom. Fluor-1-4C-alkoksi u tom slučaju predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala, koji je potpuno ili uglavnom supstituiran s fluorom. Primjeri potpuno ili uglavnom s fluorom supstituiranog 1-4C-alkoksi koji se mogu spomenuti jesu 1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-propoksi, 2-trifluormetil-2-propoksi, 1,1,1-trifluor-2-propoksi, perfluor-terc-butoksi, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-butoksi, 4,4,4-trifluor-1-butoksi, 2,2,3,3,3-pentafluor propoksi, perfluoretoksi, 1,2,2-trifluoretoksi, posebno 1,1,2,2-tetrafluoretoksi, 2,2,2-trifluoretoksi, trifluormetoksi i ponajprije difluor-metoksi radikal.

40 1-7C-alkil predstavlja ravne ili razgranate alkilne radikale koji imaju 1 do 7 ugljikovih atoma. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu heptil, izoheptil (5-metilheksil), heksil, izohexsil (4-metilpentil), neohexsil (3,3-di-metil-butil), pentil, izopentil (3-metilbutil), neopentil (2,2-dimetilpropil), butil, izobutil, sek-butil, terc-butil, propil, izopropil, etil i metilni radikal.

45 2-7C-alkenil predstavlja ravne ili razgranate alkenilne radikale koji imaju 2 do 7 ugljikovih atoma. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu 2-butenil, 3-butenil, 1-propenil, 2-propenil (alil) i vinilni radikal. Gore spomenuti 2-4C-alkenilni radikali imaju prednost.

50 Phen-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala, koji je supstituiran s fenilnim radikalom. Fenetil i posebno benzilni radikal imaju prednost.

S okso supstituirani 1-4C-alkoksi predstavlja 1-4C-alkoksi skupinu, koja umjesto metilenske skupine sadrži karbonilnu skupinu. Primjer koji se može spomenuti je 2-okso-propoksi skupina.

55 3-7C-cikloalkoksi predstavlja ciklopropiloksi, ciklobutiloksi, ciklopentiloksi, cikloheksiloksi i ciklo-heptiloksi, od koji se prednost daje skupinama ciklopropiloksi, ciklobutiloksi i ciklopentiloksi.

60 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 3-7C-cikloalkilnih radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu ciklopropilmetoksi, ciklobutilmetoksi i cikloheksiletoksi radikal.

Hidroksi-1-4C-alkoksi predstavlja gore spomenute 1-4C-alkoksi radikale, koji su supstituirani s hidroksi skupinom. Povoljan primjer koji se može spomenuti je 2-hidroksietoksi radikal.

5 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi radikala. Povoljan primjer koji se može spomenuti je metoksietoksietoksi radikal.

10 3-7C-cikloalkoksi-1-4C-alkoksi predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 3-7C-cikloalkoksi radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti su ciklopropoksimetoksi, ciklobutoksimetoksi i cikloheksiloksietoksi radikal.

15 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti su ciklopropilmetoksietoksi, ciklobutilmetoksietoksi i ciklo-heksiletoksietoksi radikal.

1-4C-alkilkarbonil predstavlja radikal, koji osim karbonilne skupine sadrži jedan od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala. Primjer koji se može spomenuti je acetilni radikal.

20 1-4C-alkilkarboniloksi predstavlja 1-4C-alkil-karbonilnu skupinu koja je povezana na kisikov atom. Primjer koji se može spomenuti je acetoksi radikal ($\text{CH}_3\text{CO-O}$).

Potpuno ili uglavnom s halogenim supstituirani 1-4C-alkoksi koji se moraju prvi spomenuti jesu s klorom i/ili posebno s fluorom supstituirani 1-4C-alkoksi radikali. Primjeri s halogenim supstituiranih 1-4C-alkoksi koji se mogu spomenuti jesu 2,2,2-trikloretoksi, heksaklorizo-propoksi, pentaklorizopropoksi, 1,1,1-triklor-3,3,3-tri-fluor-2-propoksi, 1,1,1-tri-
25 klor-2-metil-2-propoksi, 1,1,1-triklor-2-propoksi, 3-brom-1,1,1-trifluor-2-propoksi, 3-brom-1,1,1-trifluor-2-butoksi, 4-brom-3,3,4,4-tetrafluor-1-butoksi, klordifluormetoksi, 1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-propoksi, 2-trifluormetil-2-propoksi, 1,1,1-trifluor-2-propoksi, perfluor-terc-butoksi, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-butoksi, 4,4,4-trifluor-1-butoksi, 2,2,3,3,3-pentafluor-propoksi, perfluoretoksi, 1,2,2-trifluoretoksi, posebno 1,1,2,2-tetrafluoretoksi, 2,2,2-trifluoretoksi, trifluor-
30 metoksi i ponajprije difluormetoksi radikal.

1-7C-alkiliden predstavlja jedan od gore spomenutih 1-7C-alkilnih radikala, ali koji je povezan s dvostrukom vezom. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu izopropiliden ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$) i posebno metilenski radikal ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$).

Radikal R41 ili R51 čija hidroksi skupina nastaje pod fiziološkim uvjetima ima značenje radikala -OR' čija skupina R' se odvaja hidrolitički u ljudskom ili životinjskom tijelom s tvorbom radikala -OH i netoksičnog spoja R'OH. Radikal R' se tako također može označiti i kao hidroksi zaštitna skupina ili kao radikal "predlijeka". Takove hidroksi zaštitne skupine ili radikali "predlijeka" su poznati, između ostalog, iz patentnih prijavi i patenata DE 4308095, WO 95/14016, EP 694547, WO 95/11884, WO 94/05282 i US 5,432,183. Primjeri koji se mogu spomenuti su radikali R' koji imaju općenito strukturu -C(O)R, -C(O)NRaRb, -P(O)ORaORb ili -S(O)₂OR, gdje R, Ra i Rb predstavljaju bilo koji željeni organski radikal ili prema potrebi vodik. U jednoj izvedbi izuma, R41 i R51 imaju zajedničku hidroksi zaštitna skupinu R', koji zatim mogu imati, na primjer, jednu od struktura -CRaRb-, -CRa(ORb)-, -C(ORa)(ORb)- ili -P(O)OR-.

Skupine koje se moraju spomenuti kao radikali R' i koje se kao primjer navode u smislu izuma jesu

-C(O)-NR₁₂R₁₃,

45 -C(O)-alk-NR₁₂R₁₃,

-C(O)-alk-C(O)-NR₁₂R₁₃,

-P(O)(OH)₂,

-S(O)₂NR₁₂R₁₃,

-C(O)-R₁₂,

50 -C(O)-C₆H₃R₁₄R₁₅,

-C(O)-OR₁₂,

-C(O)-alk-C(O)-R₁₂,

-C(O)-alk-C(O)-OR₁₂,

-C(O)-C(O)-R₁₂,

55 -C(O)-C(O)-OR₁₂ i

-CH₂-OR₁₂, gdje

Alk je 1-7C-alkilen,

R₁₂ je vodik, 1-7C-alkil ili 1-4C-alkil supstituiran s halogenim, karboksil, hidroksil, sulfo (-SO₃H), sulfamoil (-SO₂NH₂), karbamoil (-CONH₂), 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksikarbonil,

60 R₁₃ je vodik ili 1-4C-alkil,

R₁₄ je vodik, halogen, nitro, 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksikarbonil, 1-4C-alkoksikarbonilamino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonilamino ili trifluormetil i

R15 je vodik, halogen, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi.

1-7C-alkilen predstavlja ravne ili razgranate 1-7C-alkilenske radikale, na primjer metilen (-CH₂-), etilen (-CH₂CH₂-), trimetilen (-CH₂CH₂CH₂-), tetrametilen (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 1,2-dimetiletilen [-CH(CH₃)-CH(CH₃-)], 1,1-dimetiletilen [-C(CH₃)₂-CH₂-], 2,2-dimetiletilen [-CH₂-C(CH₃)₂-], izopropiliden [-C(CH₃)₂-], 1-metiletilen [-CH(CH₃)-CH₂-], pentametilen (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), heksa-metilen (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) i heptametilenski radikal (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

Skupine koje se moraju spomenuti kao radikali R' i koje se kao primjer navode u smislu izuma jesu C(O)-N(CH₃)₂, -C(O)-N(C₂H₅)₂, -C(O)-NHC₂H₅, -C(O)-CH₂CH₂NH₂, -C(O)-(CH₂)₃NH₂, -C(O)-C(CH₃)₂NH₂, -C(O)-CH₂N(CH₃)₂, -C(O)-CH(NH₂)-CH(CH₃)₂, -C(O)-CH(NH₂)CH(CH₃)C₂H₅, -C(O)-(CH₂)₆C(O)N(CH₃)CH₂CH₂SO₃H, -P(O)(OH)₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)-H, -C(O)-C(CH₃)₂, -C(O)-CH₂CH₂COOH, -C(O)-CH₃, -C(O)-C₂H₅, -C(O)-C₆H₅, -C(O)-C₆H₄-4-NO₂, -C(O)-C₆H₄-3-NO₂, -C(O)-C₆H₄-4-OCH₃, -C(O)-C₆H₄-4-C(O)-OCH₃, -C(O)-OCH₃, -C(O)-O-mentil, -C(O)-CH₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-CH₂CH₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OC₂H₅ i -CH₂OCH(CH₃)₂, ili (ako R41 i R51 imaju zajedničku hidroksi zaštitnu skupinu) skupine -C(CH₃)₂-, -P(O)(OH)- i -CH[C(CH₃)₃]-.

Što se tiče supstituenata R42 i R52, oni koji se mogu spomenuti kao primjeri radikala R6 i R7 jesu: metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, pentil, difluormetil, 2,2,2-trifluoretal, 2-hidroksietil, 3-hidroksipropil, metoksimetil, metoksietil, etoksimetil, etoksietil, karboksimetil, karboksietil, karboksipropil, metoksi-karbonilmetil, dimetilaminoetil, dietilaminoetil, fenil, benzil, 4-klorfenil, 4-aminofenil, 4-klorbenzil, 4-difluor-metoksifenil, 4-trifluormetoksifenil, 4-metilbenzil, 3-metilbenzil, 2,4-diaminofenil, 2-metil-4-terc-butilfenil, 2-nitro-4-acetilfenil, 4-fluorbenzil, 4-nitrofenil, 3-nitrofenil, 3-aminofenil, 2-metoksikarbonilamino-6-metil-fenil, 2-metoksietoksikarbonilamino-6-metilfenil, 2-metoksikarbonil amino-6-metil fenil, 2-metoksietoksikarbonil-amino-6-metilfenil, 2-metoksikarbonilamino-6-metil benzil i 2-metoksi-etoksikarbonilamino-6-metilbenzil.

Primjeri alkilenskih i alkenilenskih skupina Alk1 i Alk2 u supstituentima R42 i R52 koji se mogu spomenuti jesu: 1-metiletilen, 2-metiletilen, 1-feniletilen, 2-fenil-etilen, 1-propilpropilen, 3-propilpropilen, 2-amino-propilen, 2-terc-butiloksikarbonilaminopropilen, 2-hidroksipropilen, 2-oksopropilen, 2-karboksipropilen, 1-acetil-1,2-dimetiletilen, 2-acetil-1,2-dimetiletilen, 1,1-dimetil-2-oksoetilen, 1-okso-2,2-dimetiletilen, 1,3-diokso-butilen, 2,4-dioksobutilen, 1,2-dioksopropilen, 2,3-diokso-propilen, prop-1-enilen, prop-2-enilen, but-1-enilen, but-2-enilen, but-3-enilen, but-4-enilen, buta-1,3-dienilen, buta-2,4-dienilen, 1-oksobut-2-enilen, 4-oksobut-2-enilen, 1-okso-2,2-difluoretalen, 2-okso-1,1-difluoretalen, 1-okso-propilen, 3-oksopropilen, 1-karboksietilen i 2-karboksi-etilen.

Halo-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih halogenih atoma. Primjer koji se može spomenuti je 3-klorpropilni radikal.

Karboksi-1-4C-alkil predstavlja, na primjer, karboksi-metil (-CH₂COOH) ili karboksietilni radikal (-CH₂CH₂COOH).

1-4C-alkoksikarbonil-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 1-4C-alkoksi-karbonilnih radikala. Primjer koji se može spomenuti je etoksikarbonilmetilni radikal (CH₃CH₂OC(O)CH₂-).

Di-1-4C-alkilamino predstavlja amino radikal, koji je supstituiran s dva jednaka ili različita radikala od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu dimetilamino, dietilamino i diizopropilamino radikal.

Di-1-4C-alkilamino-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih 1-4C-alkil radikala, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih di-1-4C-alkilamino radikala.

Primjeri koji se mogu spomenuti jesu dimetilaminometil, dimetilaminoetil i dietilaminoetilni radikal.

Ar-1-4C-alkil predstavlja jedan od gore spomenutih s Ar supstituiranih 1-4C-alkilnih radikala, gdje Ar ima gore spomenuto značenje. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu fenetil i benzilni radikal.

1-4C-alkilkarbonil predstavlja radikal, koji osim karbonilne skupine sadrži jedan od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala. Primjer koji se može spomenuti je acetilni radikal.

1-4C-alkoksikarbonilamino predstavlja amino radikal, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 1-4C-alkoksikarbonilnih radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti su etoksikarbonilamino i metoksikarbonilamino radikal.

1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonil predstavlja karbonilnu skupinu, na koju je povezan jedan od gore spomenutih 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti su 2-(metoksi)-etoksikarbonil (CH₃-O-CH₂CH₂-O-CO-) i 2-(etoksi) etoksikarbonilradikal (CH₃CH₂-O-CH₂CH₂-O-CO-).

1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonilamino predstavljaj a amino radikal, koji je supstituiran s jednim od gore spomenutih 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonilnih radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu 2-(metoksi)etoksikarbonilamino i 2-(etoksi)etoksikarbonilamino radikal.

5 2-7C-alkilen predstavlja ravne ili razgranate 2-7C-alkilenske radikale, na primjer etilen (-CH₂-CH₂-), trimetilen (-CH₂-CH₂-CH₂-), tetrametilen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1,2-dimetiletilen [-CH(CH₃)-CH(CH₃)-], 1,1-dimetiletilen [-C(CH₃)₂-CH₂-], 2,2-dimetiletilen [-CH₂-C(CH₃)₂-], izopropiliden [-C(CH₃)₂-], 1-metiletilen [-CH(CH₃)-CH₂-], pentametilen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), heksametilen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) i heptametilenski radikal (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-).

10 3-4C-alkenilen predstavlja ravne 3-4C-alkenilenske radikale, na primjer 1-propenilen, 2-propenilen, 2-butenilen i 3-butenilenski radikal.

15 1-4C-alkilenedioksi radikali, koji su po želji potpuno ili djelomično supstituirani s halogenim i koji se mogu spomenuti jesu, na primjer, metilendioksi (-O-CH₂-O-), etilendioksi (-O-CH₂-CH₂-O-) ili propilenedioksi radikal (-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-) kao nesupstituirani radikali, a od s halogenim supstituiranih radikala, posebno s fluorom supstituiranih 1-2C-alkilenedioksi radikala, može se spomenuti, na primjer, difluoretilendioksi (-O-CF₂-CH₂-O-), tetrafluoretilendioksi (-O-CF₂-CF₂-O-) i posebno difluor-metilendioksi (-O-CF₂-O-), i 1,1,2-trifluoretilendioksi radikal (-O-CF₂CHF-O-) i također klortrifluoretilendioksi radikal.

20 2-4C-alkeniloksi predstavlja radikal, koji osim atoma kisika sadrži 2-4C-alkenilni radikal. Primjer koji se može spomenuti je aliloksi radikal.

25 Aril-1-4C-alkil predstavlja s arilom supstituirani 1-4C-alkilni radikal. Primjer koji se može spomenuti je benzilni radikal.

Aril-1-4C-alkoksi predstavlja s arilom supstituirani 1-4C-alkoksi radikal. Primjer koji se može spomenuti je benziloksi radikal.

30 Mono- ili di-1-4C-alkilamino radikali sadrže, osim dušikovog atoma, jedan ili dva od gore spomenutih 1-4C-alkilnih radikala. Pprednost ima di-1-4C-alkilamino, a ovdje, posebno, dimetil-, dietil- ili diizopropilamino.

1-4C-alkilkarbonilamino predstavlja amino skupinu na koju je povezan 1-4C-alkilkarbonilni radikal. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu propionilamino (C₃H₇C(O)NH-) i acetilamino radikal (acetamido radikal) (CH₃C(O)NH-).

35 Arom radikali koji se mogu spomenuti jesu na primjer, slijedeći supstituenti: 4-acetoksifenil, 4-acetamidofenil, 2-metoksifenil, 3-metoksifenil, 4-metoksifenil, 3-benzil-oksifenil, 4-benziloksifenil, 3-benziloksi-4-metoksifenil, 4-benziloksi-3-metoksifenil, 3,5-bis(trifluormetil)fenil, 4-butoksifenil, 2-klorfenil, 3-klorfenil, 4-klorfenil, 2-klor-6-fluorfenil, 3-klor-4-fluorfenil, 2-klor-5-nitro-fenil, 4-klor-3-nitrofenil, 3-(4-klorphenoksi)fenil, 2,4-diklorfenil, 40 3,4-difluorfenil, 2, 4-dihidroksifenil, 2,6-dimetoksifenil, 3,4-dimetoksi-5-hidroksifenil, 2,5-dimetil-fenil, 3-etoksi-4-hidroksifenil, 2-fluorfenil, 4-fluor-fenil, 4-hidroksifenil, 2-hidroksi-5-nitrofenil, 3-metoksi-2-nitrofenil, 3-nitrofenil, 2,3,5-triklorfenil, 2,4,6-trihidroksifenil, 2,3,4-trimetoksifenil, 2-hidroksi-1-naftil, 2-metoksi-1-naftil, 4-metoksi-1-naftil, 1-metil-2-pirolil, 2-pirolil, 3-metil-2-pirolil, 3,4-dimetil-2-pirolil, 4-(2-metoksikarboniletil)-3-metil-2-pirolil, 5-etoksikarbonil-2,4-dimetil-3-pirolil, 3, 4-dibrom-5-metil-2-pirolil, 2,5-dimetil-1-fenil-3-pirolil, 5-karboksi-3-etil-4 45 -metil-2-pirolil, 3,5-dimetil-2-pirolil, 2, 5-dimetil-1-(4-trifluormetilfenil)-3-pirolil, 1-(2,6-diklor-4-trifluor-metilfenil)-2-pirolil, 1-(2-nitrobenzil)-2-pirolil, 1-(2-fluorfenil)-2-pirolil, 1-(4-trifluormetoksifenil)-2-pirolil, 1-(2-nitrobenzil)-2-pirolil, 1-(4-etoksikarbonil)-2,5-dimetil-3-pirolil, 5-klor-1,3-dimetil-4-pirazolil, 5-klor-1-metil-3-trifluormetil-4-pirazolil, 1-(4-klorbenzil)-5-pirazolil, 1,3-dimetil-5-(4-klorfenoksi)-4-pirazolil, 1-metil-3-trifluometil-5-(3-trifluormetilfenoksi)-4-pirazolil, 4-metoksikarbonil-1-(2, 6-diklorfenil)-5-pirazolil, 5-alil-oksi-1-metil-3-trifluormetil-4 50 -pirazolil, 5-klor-1-fenil-3-trifluormetil-4-pirazolil, 3,5-di-metil-1-fenil-4-imidazolil, 4-brom-1-metil-5-imidazolil, 2-butil-imidazolil, 1-fenil-1,2,3-triazol-4-il, 3-indolil, 4-indolil, 7-indolil, 5-metoksi-3-indolil, 5-benziloksi-3-indolil, 1-benzil-3-indolil, 2-(4-klorfenil)-3-indolil, 7-benziloksi-3-indolil, 6-benziloksi-3-indolil, 2-metil-5-nitro-3-indolil, 4,5,6,7-tetrafluor-3-indolil, 1-(3,5-di-fluorbenzil)-3-indolil, 1-metil-2-(4-trifluorfenoksi)-3-indolil, 1-metil-2-benzimidazolil, 5-nitro-2-furil, 5-hidroksimetil-2-furil, 2-furil, 3-furil, 5-(2-nitro-4-trifluormetilfenil)-2-furil, 55 4-etoksikarbonil-5-metil-2-furil, 5-(2-trifluormetoksifenil)-2-furil, 5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furil, 4-brom-2-furil, 5-dimetilamino-2-furil, 5-brom-2-furil, 5-sulfo-2-furil, 2-benzofuril, 2-tienil, 3-tienil, 3-metil-2-tienil, 4-brom-2-tienil, 5-brom-2-tienil, 5-nitro-2-tienil, 5-metil-2-tienil, 5-(4-metoksifenil)-2-tienil, 4-metil-2-tienil, 3-fenoksi-2-tienil, 5-karboksi-2-tienil, 2,5-diklor-3-tienil, 3-metoksi-2-tienil, 2-benzotienil, 3-metil-2-benzotienil, 2-brom-5-klor-3-benzotienil, 2-tiazolil, 2-amino-4-klor-5-tiazolil, 2,4-diklor-5-tiazolil, 2-dietilamino-5-tiazolil, 3-metil-4-nitro-5 60 -izoksazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 6-metil-2-piridil, 3-hidroksi-5-hidroksimetil-2-metil-4-piridil, 2,6-diklor-4-piridil, 3-klor-5-trifluor-metil-2-piridil, 4,6-dimetil-2-piridil, 4-(4-klorfenil)-3-piridil, 2-klor-5-metoksi-karbonil-6-metil-4-fenil-3-piridil, 2-klor-3-piridil, 6-(3-trifluormetilfenoksi)-3-piridil, 2-(4-klorfenoksi)-3-piridil, 2,4-dimetoksi-5

-pirimidinil, 2-kinolinil, 3-kinolinil, 4-kinolinil, 2-klor-3-kinolinil, 2-klor-6-metoksi-3-kinolinil, 8-hidroksil-2-kinolinil i 4-izokinolinil.

5 Moguće soli spojeva formula I, ovisno o supstituciji, su posebno sve kiselinske adicijske soli. Posebno se mogu spomenuti farmakološki podnošljive soli anorganskih i organskih kiselina koje se uobičajeno koriste u farmaciji. Prikladne su u vodi topive i u vodi netopive kiselinske adicijske soli s kiselinama kao što su, na primjer, solna kiselina, bromovodična kiselina, fosforna kiselina, dušična kiselina, sumporna kiselina, octena kiselina, limunska kiselina, D-glukonska kiselina, benzojeva kiselina, 2-(4-hidroksibenzoil)benzojeva kiselina, maslačna kiselina, sulfosalicilna kiselina, maleinska kiselina, laurinska kiselina, jabučna kiselina, fumarna kiselina, sukcininska kiselina, oksalna kiselina, 10 vinska kiselina, embonska kiselina, stearinska kiselina, toluensulfonska kiselina, metansulfonska kiselina ili 3-hidroksi-2-naftojeva kiselina, pri čemu se kiseline koriste za pripremu soli, ovisno o tome da li se radi o mono- ili polibazičnoj kiselini i o željenoj soli, u ekvimolarnom količinskom omjeru ili u drugačijem omjeru.

15 Farmakološki nepodnošljive soli, koje se mogu dobiti na početku, na primjer, kao proizvodi procesa dobivanja spojeva prema izumu u industrijskom mjerilu, prevode se u farmakološki podnošljive soli postupcima koji su stručnjacima poznati.

20 Stručnjaku je poznato da spojevi prema izumu i njihove soli, ako se one izoliraju, na primjer u kristaliničnom obliku, mogu sadržavati različite količine otapala. Izum stoga obuhvaća sve solvate i posebno sve hidrate spojeva formule I, i također sve solvate i posebno sve hidrate soli spojeva formula I.

Spojevi formule I imaju do tri kiralna središta u osnovnoj strukturi. Izum se stoga odnosi na sve zamislive stereoisomere u bilo kojem željenom međusobnom omjeru miješanja, uključiv čiste enantiomere, kojima se kao predmetu izuma daje prednost.

25 Jedna izvedba (izvedba 1) izuma su spojevi formule 1, u kojoj R2 je R21,

30 jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a drugi je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi, s okso supstituirani 1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-ciklo-alkil-1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-ciklo-alkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkilkarboniloksi, potpuno ili uglavnom s halogenim supstituirani 1-4C-alkoksi, radikal R51 ili radikal R52, ili u kojoj R5a i R5b zajedno predstavljaju O (kisik) ili su oni 1-7C-alkiliden, i u kojoj R1, R3a, R3b, R4a, R4b, Arom i X imaju gore navedena značenja, i njihove soli.

35 Druga izvedba (izvedba 2) izuma su spojevi formule 1, u kojoj R2 je vodik, 1-4C-alkil, aril, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil ili cijanometil, jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a drugi je radikal R53, i 40 gdje R1, R3a, R3b, R4a, R4b, Arom i X imaju gore navedena značenja, i njihove soli.

Daljnja izvedba (izvedba 3) izuma obuhvaća spojeve formule 1, u kojoj R2 je R21, 45 jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a drugi je radikal R53, i u kojoj R1, R3a, R3b, R4a, R4b, Arom i X imaju gore navedena značenja, i njihove soli.

Spojevi koji se ističe su oni spojevi formule 1, u kojoj R1 je vodik, 1-4C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 2-4C-alkinil ili fluor-1-4C-alkil, 50 R2 je vodik, 1-4C-alkil, aril, hidroksi-1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil ili R21, gdje R21 je $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$ ili $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$, gdje x je cijeli broj od 2 do 6 i y je cijeli broj od 1 do 3, R3a je vodik, R3b je vodik, halogen, 1-4C-alkil ili radikal $-\text{CO}-\text{NR}_3$ R32, gdje R31 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil i 55 R32 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, ili gdje R31 i R32 zajedno, uključiv dušikov atom na koji su obadva povezani, predstavljaju pirolidino, piperidino ili morfolino radikal, jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik ili 1-4C-alkil, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, s okso supstituirani 1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-ciklo-alkil-1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, ili gdje 60

R4a i R4b zajedno predstavljaju O (kisik), jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik ili 1-4C-alkil, a drugi je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi, s okso supstituirani 1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-ciklo-alkil-1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, ili radikal R53, ili gdje

5 R5a i R5b zajedno predstavljaju O (kisik), gdje R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-NO_y$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje x je cijeli broj od 2 do 6 i y je cijeli broj od 1 do 3,

Arom je mono- ili biciklic aromatski radikal supstituiran s R8, R9, R10 i R11, koji je odabran iz skupine koju čine fenil, furanil (fural) i tiofenil (tienil), gdje

R8 je vodik, 1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkilkarbonil, karboksil, 1-4C-alkoksi-karbonil, halogen, hidroksil, trifluormetil, 1-4C-alkil-karbonilamino, 1-4C-alkoksikarbonilamino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi

10 karbonilamino ili sulfonil,

R9 je vodik, 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-karbonil, halogen, trifluormetil ili hidroksil, R10 je vodik i R11 je vodik, X je O (kisik) ili NH, i njihove soli, pod uvjetom da

R2 ima značenje R21 ili jedan od R5a i R5b ima značenje R53, ili

15 R2 ima značenje R21, a jedan od R5a i R5b ima značenje R53.

Spojevi koji se posebno ističu su oni spojevi formule 1, u kojoj

R1 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, R2 je vodik, 1-4C-alkil, fenil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen ili R21, gdje

20 R21 je $-CH_2-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$ ili $-CH_2-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4 i y je cijeli broj od 1 do 3, R3a je vodik, R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, ili gdje

R4a i R4b zajedno predstavljaju O (kisik), jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, a drugi je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili radikal R53, gdje

25 R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-NO_y$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje x je cijeli broj od 2 do 4 i y je cijeli broj od 1 do 3,

Arom je fenil, furanil (fural) ili tiofenil (tienil), X je O (kisik) ili NH, i njihove soli, pod uvjetom da

R2 ima značenje R21 ili jedan od R5a i R5b ima značenje R53, ili

30 R2 ima značenje R21, a jedan od R5a i R5b ima značenje R53.

Spojevi izvedbe 1 koji se posebno ističu jesu oni spojevi formula 1, u kojoj

R1 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, R2 je R21, gdje

35 R21 je $-CH_2-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$ ili $-CH_2-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4 i y je cijeli broj od 1 do 3, R3a je vodik, R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, ili u kojoj

R4a i R4b zajedno predstavljaju O (kisik), jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, a drugi je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi,

40 Arom je fenil, furanil (fural) ili tiofenil (tienil), X je O (kisik) ili NH, i njihove soli.

Spojevi izvedbe 2 koji se posebno ističu jesu oni spojevi formule 1, u kojoj

R1 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, R2 je vodik, 1-4C-alkil, fenil, hidroksi-1-4C-alkil ili halogen,

45 R3a je vodik,

R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, ili u kojoj

R4a i R4b zajedno predstavljaju O (kisik), jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, a drugi je radikal R53, gdje

50 R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-NO_y$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, u kojoj

x je cijeli broj od 2 do 4 i y je cijeli broj od 1 do 3,

Arom je fenil, furanil (fural) ili tiofenil (tienil), X je O (kisik) ili NH, i njihove soli.

Spojevi izvedbe 3 koji se posebno ističu jesu oni spojevi formule 1, u kojoj

R1 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, R2 je R21, gdje

55 R21 je $-CH_2-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$ ili $-CH_2-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4 i y je cijeli broj od 1 do 3, R3a je vodik, R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, ili u kojoj

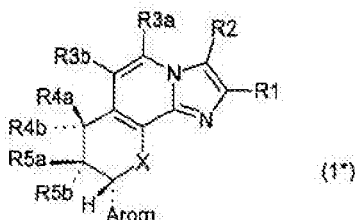
R4a i R4b zajedno predstavljaju O (kisik), jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, a drugi je radikal R53, gdje

60 R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-NO_y$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4 i y je cijeli broj od 1 do 3,

Arom je fenil, furanil (fural) ili tiofenil (tienil),
X je O (kisik) ili NH, i njihove soli.

5 Među spojevima prema izumu, uključiv izvedbe 1 do 3 i spojeve koji se ističu i koji se posebno ističu, prednost se daje optički čistini spojevima formule 1*



a oni u kojima R5b = vodik imaju posebnu prednost.

Prednost imaju oni spojevi formule 1*, u kojoj
10 R1 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil,
R2 je vodik, 1-4C-alkil, fenil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen ili R21, gdje
R21 je $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$ ili $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$, gdje
x je cijeli broj od 2 do 4 i
y je cijeli broj od 1 do 3,
15 R3a je vodik,
R3b je vodik,
jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-
-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-
R5a je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili radikal R53, gdje
20 R53 je $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NO}_y$ ili $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$, gdje
x je cijeli broj od 2 do 4 i
y je cijeli broj od 1 do 3,
R5b je vodik,
Arom je fenil, furanil (fural) ili tiofenil (tienil),
25 X je O (kisik) ili NH, i njihove soli, pod uvjetom da
R2 ima značenje R21 ili R5a ima značenje R53, ili
R2 ima značenje R21, a R5a ima značenje R53.

Spojevi koji se kao primjeri supstituenata mogu posebno istaknuti jesu oni spojevi formule 1*, kojoj
30 R1 je vodik, metil, ciklopropil, metoksimetil ili trifluormetil,
R2 je vodik, metil, fenil, hidroksimetil, klor, brom, etinil, trifluormetil ili R21, gdje
R21 je $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$ ili $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_3$, gdje
x je cijeli broj 2 ili 3,
R3a je vodik,
35 R3b je vodik, fluor, metil ili radikal $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a
drugi je hidroksil, metoksi, etoksi, propoksi, izo-propoksi, butoksi, hidroksietoksi, metoksietoksi, metoksi-propoksi,
metoksietoksietoksi, 2-oksopropoksi, ciklopropil-oksi ili ciklopropilmetoksi,
R5a je vodik, hidroksil, metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, metoksietoksi, metoksipropoksi,
40 metoksietoksietoksi, 2-oksopropoksi, ciklopropiloksi, ciklopropilmetoksi ili radikal R53, gdje
R53 je $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NO}_3$ ili $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_3$, gdje
x je cijeli broj od 2 do 4, i
R5b je vodik,
Arom je fenilni radikal, i
45 X je O (kisik) ili NH, i njihove soli, pod uvjetom da
R2 ima značenje R21 ili R5a ima značenje R53, ili
R2 značenje R21 i R5a ima značenje R53.

Prednost se daje spojevima izvedbe 2.

50 S tim u skladu, povoljni primjeri spojeva formule 1* su oni spojevi u kojima
R1 je metil,
R2 je vodik, metil, ili klor,
R3a je vodik,
55 R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je hidroksil, metoksi, etoksi, hidroksietoksi, metoksietoksi ili metoksietoksietoksi,

R5a je radikal R53, gdje

R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-O-NO_2$,

5 $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-O-NO_3$, $-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-O-NO_2$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-O-NO_3$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4,

R5b je vodik,

Arom je fenilni radikal i

X je O (kisik) ili NH_2 ,

10 i njihove soli.

Posebno povoljni primjeri spojeva formule 1* su oni spojevi u kojima

R1 je metil,

R2 je vodik, metil, ili klor,

15 R3a je vodik,

R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je metoksietoksi,

R5a je radikal R53, gdje R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-O-NO_3$ ili $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-O-NO_3$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4, R5b je vodik, Arom je fenilni radikal i

20 X je O (kisik) ili NH, i njihove soli.

Prednost se daje onim spojevima formule 1* prema izumu, u kojoj

R1 je 1-4C-alkil, R2 je 1-4C-alkil, R3a je vodik, R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, R5a je radikal R53, gdje R53 je

25 $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-O-NO_2$, $-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-O-NO_2$ ili $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-O-NO_2$, gdje x je cijeli broj od 2 do 4,

R5b je vodik, Arom je fenilni radikal i X je O (kisik) ili NH,

i njihovim solima.

Posebnu prednost se daje onim spojevima formule 1* prema izumu, u kojoj

30 R1 je 1-4C-alkil,

R2 je 1-4C-alkil,

R3a je vodik,

R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a

35 drugi je 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi,

R5a je radikal R53, gdje

R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-O-NO_2$ ili $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-O-NO_2$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4,

R5b je vodik,

40 Arom je fenilni radikal i

X je O (kisik) ili NH, i njihovim solima.

Primjeri spojeva kojima se daje posebnu prednost su oni spojevi formule 1* u kojoj R1 je metil, R3a je vodik, R3b je vodik, R5b je vodik i Arom je fenil, a supstituenti i skupine R2, R4a, R4b, R5a i X imaju značenja navedena u slijedećoj

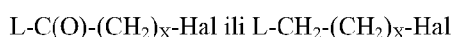
45 tablici 1:

RZ	R4a	R4b	R5a	X
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₃ -NO ₂	NH
H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
Cl	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
Cl	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
Cl	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
Cl	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
Cl	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
Cl	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	NH
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
Cl	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O
Cl	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OC(O)(CH ₂) ₂ -NO ₂	O

i soli tih spojeva.

- 5 Posebnu prednost se daje spojevima koji su dati kao krajnji proizvodi u primjerima, i njihovim solima, uključiv i onim intermedijatima koji spadaju u opseg smisla izuma, i njihovim solima.

10 Spojevi prema izumu mogu se sintetizirati iz odgovarajućih polaznih spojeva formule 1, u kojoj R2 predstavlja hidroksimetilnu skupinu, ili R5a ili R5b je hidroksilna skupina, ili R2 je hidroksimetilna skupina, a R5a ili R5b su hidroksilne skupina. Sinteza se provodi na stručnjaku poznat način i opisana je, na primjer, u međunarodnoj patentnoj prijavi WO 00/50037. Za dobivanje nitratnih spojeva prema izumu (s y = 3), kojima se daje prednost, polazni spojevi se u prvom stupnju esterificiraju ili eterificiraju na odgovarajući način reakcijom sa spojevima

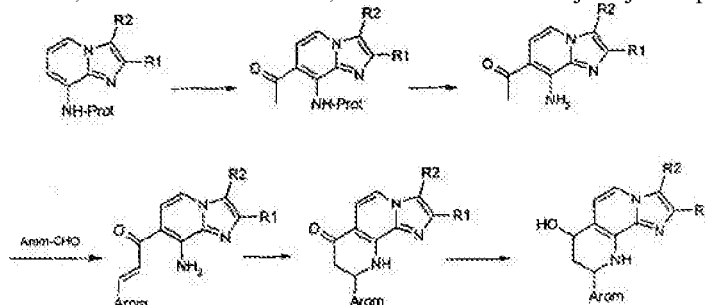


- 15 u kojima L je hidroksi skupina ili prikladna izlazna skupina, a Hal je halogeni atom, i dobiveni intermedijarni spojevi zatim reagiraju s prikladnim nitratom, posebno sa srebrnim nitratom, čime se dobiju spojevi prema izumu.

20 Polazni spojevi formule 1, u kojoj R2 je hidroksi-metilna skupina, ili R5a ili R5b su hidroksilna skupina, ili R2 je hidroksimetilna skupina, a R5a ili R5b su hidroksilna skupina, mogu se pripremiti kako je opisano na primjer u sljedećim donjim primjerima, ili polazeći od odgovarajućih polaznih spojeva primjenom analognih stupnjeva postupaka (vidi, na primjer, WO 98/42707, WO 98/54188, WO 00/17200, WO 00/26217, WO 00/63211, WO 01/72756, WO 01/72754, WO 01/72755 i WO 01/72757), ili kako je prikazano vrlo općenito u sljedećim shemama.

Shema 1:

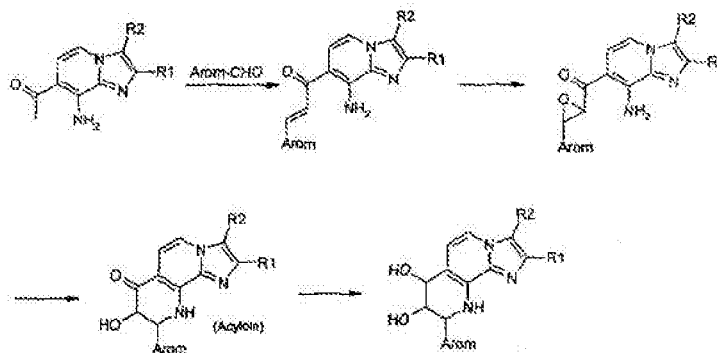
- 25 Priprema spojeva 1, gdje X = NH, R4a ili R4b = hidroksil, R5a/R5b = H i bilo koji žcljeni supstituenti R3a i R3b



Prot u gornjoj shemi predstavlja bilo koju željenu zaštitnu skupinu, na primjer pivaloilnu skupinu. Uvođenje acetilne skupine, kondenzacija s aldehydom Arom-CHO, zatvaranje prstena i redukcija provode se na poznat način. Derivatizaciju, po želji, nakon toga (npr. prevođenja hidroksi skupine u alkoksi skupinu) se također provodi na poznat način, na primjer kako je opisano u međunarodnoj patentnoj prijavi WO 00/17200.

5

Shema 2: Priprava spojeva 1, gdje X = NH, R4a ili R4b = hidroksil, R5a ili R5b = hidroksil i bilo koji željeni supstituenti R3a i R3b



10

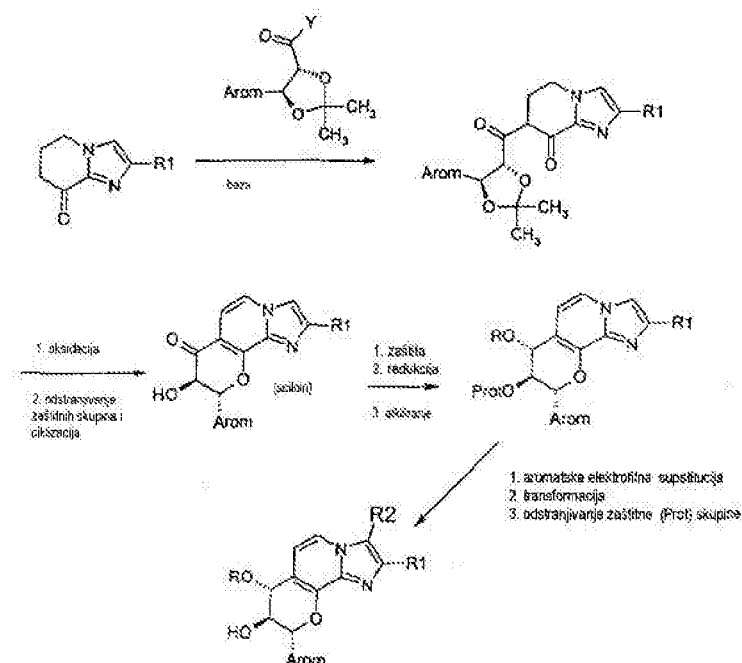
7-acetil-8-aminoimidazopyridin upotrijebljen kao polazni material je proizveden kako je prikazano u shemi 1. Dodatnu epoksidaciju prema shemi 1 također se provodi na poznat način, na primjer upotrebom vodikovog peroksida kao sredstva za epoksidaciju. Alternativno shemama 1 i 2, spojevi gdje X = NH mogu se također pripremiti prema shemi 8 iz međunarodne patentne prijave WO 98/42707, povoljno sa zaštitom hidroksi skupine fenilzoserin estera, na primjer upotrebom prikladne sililne skupine, ili, ako se žele spojevi gdje R5a/R5b = H, upotrebom odgovarajućeg derivata propionske kiseline bez 2-hidroksi skupine.

15

Dok se spojevi 1 gdje X = O, R4a ili R4b = hidroksil, R5a/R5b = H i bilo koji željeni supstituenti R3a i R3b mogu pripremiti analogno shemi 1, spojevi gdje X = O, R4a ili R4b = hidroksil, R5a ili R5b = hidroksil i bilo koji željeni supstituenti R3a i R3b, povoljno se pripravlja prema donjoj reakcijskoj shemi 3.

20

Shema 3:



Gornja shema 3 pokazuje, na primjer, enantioselektivnu sintezu 7,8-diola (R4a ili R4b i R5a ili R5b su u svakom slučaju hidroksil), koji se, po želji, može zatim dodatno alkilirati ili se njegove hidroksi skupine mogu dodatno derivatizirati na prikladan način (npr. eterificirati ili prevesti u skupine R41/R51 ili R42/R52).

25

Skupina Y u shemi 3 je prikladna izlazna skupina, na primjer halogeni atom, ponajprije klor, ili 1-4C-alkoksi skupina, ponajprije metoksi. Ako je izlazna skupina atom klora, acilaciju se provodi na stručnjaku uobičajen način, ponajprije upotrebom bis(trimetilsilil) natrijevog amida ili kalijevog amida. Oksidaciju nakon acilacije također se provodi pod

uvjetima koji su kao takovi uobičajeni, upotrebom kloranila, atmosferskog kisika, 2,3-diklor-5,6-dicijano-p-benzokinona ili manganovog dioksida kao oksidanta. Za kasnije odstranjivanje zaštitnih skupina i ciklizaciju, moraju se ispuniti određeni uvjeti što se tiče pomoćne kiseline koju se koristi. Kao pomoćnu kiselinu povoljno se koristi mravlju kiselinu.

Redukciju u diol se također provodi - kao i u slučaju redukcije prema shemi 2 - pod standardnim uvjetima (vidi, na primjer, WO 98/54188), pri čemu se natrijev borhidrid, na primjer, može upotrijebiti kao sredstvo za redukciju, čijom upotrebom se može dobiti navedeni 7,8-trans-diol iznad 90%-tne diastereomerne čistoće. Eterifikacija koja zatim slijedi, provodi se po želji, također na poznat način, i ona dovodi do spojeva formule 1* prema izumu, u kojoj R4a i R5b su vodik.

Za pripravu spojeva formule 1 u kojoj R5a i R5b su vodik, umjesto dioksolana u shemi 3, polazni materijali koji se upotrebljavaju jesu derivati 3-hidroksipropionske kiseline (odgovarajuće zaštićeni na hidroksi skupini) u kojoj Y (analogno gornjoj shemi) je prikladna izlazna skupina.

Uvođenje radikala R' za "predlijek" nakon sinteze, za tvorbu supstituenata R41 ili R51, provodi se prema shemama 1 do 3 u smislu reakcije acilacije koja polazi od spojeva formule 1 u kojoj najmanje jedan od radikala R4a, R4b, R5a i R5b je hidroksi skupina, i to reakcijom spojeva formule R'-Z u kojoj Z je prikladna izlazna skupina, na primjer halogeni atom. Reakcija se provodi na poznat način, ponajprije u prisutnosti prikladne pomoćne baze. Za pripravu spojeva formule 1 u kojoj R4a ili R4b je 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi i R5a ili R5b je radikal R5', spojevi formule 1 u kojoj R4a ili R4b je 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi i R5a ili R5b je hidroksil reagiraju sa spojevima R'-Z. Za pripravu spojeva formule 1 u kojoj R4a ili R4b je hidroksil i R5a ili R5b je radikal R5', spojevi formule 1 u kojoj R4a i R4b zajedno su O (kisik) i R5a ili R5b je hidroksil, reagiraju sa spojevima R'-Z. Keto skupinu se zatim reducira u hidroksi skupinu. Na sličan način su dobiveni spojevi formule 1 u kojoj radikal "predlijeka" je u položaju 7 i hidroksi skupina ili 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi radikal je u položaju 8.

Alkiliranje spojeva dobivenih prema shemama 1 do 3 da se dobiju spojevi formule 1 u kojoj R4a, R4b, R5a ili R5b imaju značenje 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil može se općenito provesti prema donjim shemama 4 i 5.

Shema 4:

Shema 4 općenito prikazuje pripravu spojevi 1 u kojoj R4a ili R4b imaju značenje 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil.



Uvođenje radikala R4a ili R4b (koji se kratko naziva R4) u položaju 7 provodi se na poznat način reakcijom s prikladnim organometalnim (M = metal) spojem (npr. metil-litij, fenil-litij, 2,2-dimetilvinilmagnezijev bromid itd.). Skupinu 8-OH se prema potrebi mora zaštititi, na primjer upotrebom prikladnog sililnog radikala. Dobiveni alkilirani proizvod može zatim reagirati dalje, po želji, kako je opisano, ili na poznat način (eterifikacija, uvođenje radikala "predlijekag", itd.).

Shema 5:

Shema 5 prikazuje općenito pripravu spojeva u kojima R5a ili R5b imaju značenje 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil.

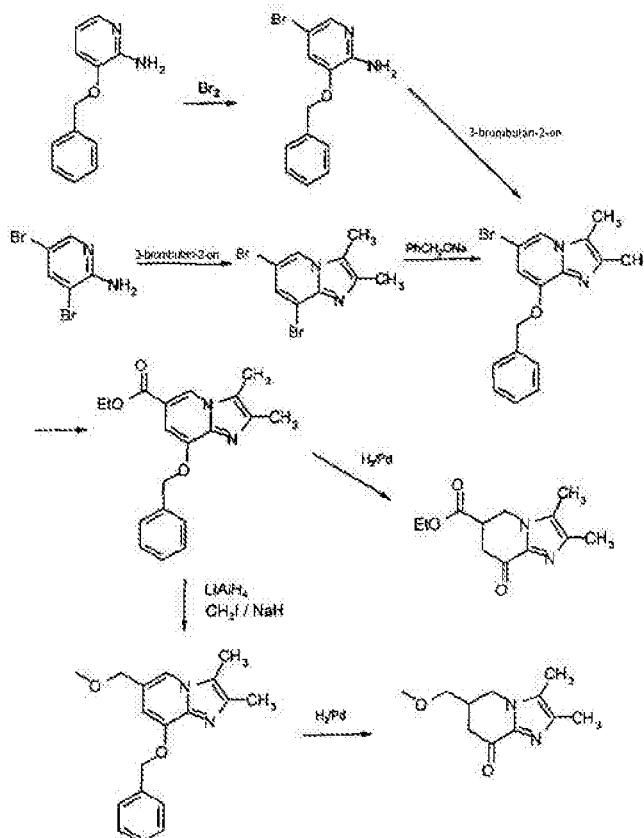


Uvođenje radikala R5a ili R5b (skraćeno na R5) u položaj 8 provodi se, na primjer, reakcijom s prikladnim halogenidom (Hal = halogen), kao što je, na primjer, metil jodid, benzil bromid itd., pod prikladnim, ponajprije bazičnim uvjetima na način poznat kao takav. Korisno je da se reakciju također može provesti pod uvjetima prijenosa faze. Dobiveni alkilirani proizvod može zatim reagirati dalje, po želji, kako je opisano ili na način poznat kao takav (redukcija 7-okso skupine, eterifikacija, uvođenje radikala "predlijeka", itd.).

Što se tiče specifične priprave i izolacije čistih enantiomera, odgovarajuće pojedinosti se mogu naći, na primjer, u WO 00/17200.

Polazni spojevi prikazani u shemama 1 do 3 su poznati (vidi, na primjer, EP-A-299470, Kaminski et al., J. Med. Chem. 1985, 28, 876-892, 1989, 32, 1686-1700 i 1991, 34, 533-541 i Angew. Chem. 1996, 108, 589-591) ili se mogu pripraviti na način analogan poznatim spojevima, na primjer prema donjoj reakcijskoj shemi 6.

5 Shema 6:
Primjer pripreve polaznih spojeva potrebnih prema shemi 3, gdje R1, R2 = metil i raznih supstituenata R3b.



10 Reakcije za dobivanje 8-benziloksi-6-bromimidazo-piridina provedene su na način koji je kao takav stručnjaku poznat. Prevođenje atoma broma u etil esterski radikal može se provesti na razne načine, na primjer Heckovom reakcijom (upotrebom Pd(II), ugljikovog monoksida i etanola) ili uvođenjem metala u položaj 6 (upotrebom litija ili magnezija) i zatim Grignardovom reakcijom. Uvođenje metala također nudi mogućnost uvođenja druge željene skupine R3b u položaj 6, na primjer fluora, klora ili karboksi skupine

15 Polazeći od esterske skupine, daljnje željene skupine R3b mogu se uvesti u položaj 6, na primjer hidroksi-1-4C-alkil radikali (posebno hidroksimetil radikal), redukcijom esterskog radikala s litij-aluminijevim hidridom, ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil radikala (posebno 1-4C-alkoksimetil radikala) slijedećom eterifikacijom, kako je prikazano u shemi 6.

20 Debenzilaciju/redukciju se također provodi na način poznat kao takav, na primjer upotrebom vodika/Pd(O). Ako se žele spojevi gdje R3b = -CO-NR31R32, odgovarajuću derivatizaciju se može provesti na način poznat kao takav (pretvorba estera u amid) u stupnju 8-benziloksi-6-etoksi-karbonilnog spoja ili nakon debenzilacije/redukcije, ili alternativno također u nekom kasnijem trenutku, npr. u stupnju aciloina (vidi sheme 2 i 3).

25 Polazni spojevi koji imaju različite supstituente R1 i R2 su poznati, ili se oni mogu pripraviti - na primjer na temelju sheme 6 - na poznat način analogno poznatim spojevima. Alternativno, derivatizaciju se također može provesti u stupnju spojeva 1. Tako je moguće, na primjer, da se, polazeći od spojeva gdje R2 = H, pripreve spojevi gdje R2 = CH₂OH (Vilsmeierovom reakcijom i zatim redukcijom), gdje R2 = Cl ili Br (kloriranje ili bromiranje), gdje R2 = propinil (iz odgovarajućeg spoja broma primjenom Sonogashira reakcije) ili gdje R2 alkoksikarbonil (iz odgovarajućeg spoja broma Heckovim karboniliranjem).

Slijedeći primjeri služe za prikaz izuma s više pojedinosti, ali ga oni ne ograničavaju. Također, daljnji spojevi formule 1 čija priprava nije izričito opisana, mogu se pripraviti na analogan način ili na način koji je kao takav poznat stručnjaku primjenom uobičajenih tehnika.

Kratice min stoji za minutu(e), h za sat (e) i ee za "enantiomerni suvišak".

Primjeri

5 Krajnji proizvodi

1. 7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(5-nitrooksi-valeriloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin

4,00 g (7,54 mmolova) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(5-brom-valeriloksi)-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina se dodaje u otopinu od 5,13 g (30,20 mmolova) srebrnog nitrata u acetonitrilu (100 ml) i reakcijsku smjesu se miješa u mraku 20 h pri 25°C. Kad se smjesu koncentrira u vakuumu i očisti pomoću kromatografije (diizopropil eter/trietil amin: 9/1), dobije se naslovni spoj (1,80 g/3,51 mmola/47%) kao bezbojna kruta tvar s talištem pri 87,1°C (pentan/diizopropil eter).

15 2. 7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(4-nitrooksi-butiriloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin

1,80 g (3,48 mmola) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(4-brom-butiriloksi)-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina se dodaje u otopinu od 2,40 g (14,1 mmolova) srebrnog nitrata u acetonitrilu (16 ml) i reakcijsku smjesu se miješa u mraku 72 h pri 25°C. Kad se smjesu koncentrira u vakuumu i očisti pomoću kromatografije (diizopropil eter/trietil amin: 9/1) dobije se naslovni spoj (0,60 g/1,20 mmola/35%) kao bezbojna kruta tvar s talištem pri 106,4°C (diizopropil eter).

3. (7R, 8R, 9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(5-nitro-oksi-valeriloksi)-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin

25 U otopinu od 2,80 g (16,55 mmolova) srebrnog nitrata u acetonitrilu (20 ml) dodaje se 2,00 g (3,76 mmola) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(5-brom-valeriloksi)-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]-piridina i reakcijsku smjesu se miješa u mraku 16 h pri 25°C. Kad se smjesu koncentrira u vakuumu i očisti pomoću kromatografije (diizopropil eter/trietil amin: 9/1), dobije se naslovni spoj (1,37 g/2,61 mmola/71%) kao bezbojna kruta tvar s talištem, pri 124°C (dietil eter).

30 4. (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(6-nitro-oksi-2-oksa-kapriloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

U otopinu od 3,00 g (17,7 mmolova) srebrnog nitrata u acetonitrilu (25 ml) dodaje se 1,90 g (3,20 mmolova) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(6-jod-2-oksa-kapriloksi)-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina i reakcijsku smjesu se miješa u mraku 2 h pri 25°C. Kad se smjesu koncentrira u vakuumu i očisti pomoću kromatografije (diizopropil eter/trietil amin: 9/1), dobije se naslovni spoj (1,25 g/2,36 mmola/74%) kao bezbojna kruta tvar s talištem pri 116°C (dietil eter).

5. (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(4-nitro-oksimetil-benzoyloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

40 U otopinu od 2,25 g (13,3 mmolova) srebrnog nitrata u acetonitrilu (15 ml) dodaje se 1,50 g (2,66 mmola) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(4-brom-metil-benzoyloksi)-7,8,9,10-tetrahidro[1,2-h][1,7]-naftiridina i reakcijsku smjesu se miješa u mraku 16 h pri 25°C. Kad se smjesu koncentrira u vakuumu i očisti pomoću kromatografije (diizopropil eter/trietil amin: 9/1) dobije se naslovni spoj (0,15 g/0,27 mmola/10%) kao bezbojnu krutu tvar.

45 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,40 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H), 4,90 (dd, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,90 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,23-7,50 (m, 8H), 7,93 (d, 2H).

INTERMEDIJARNI I POLAZNI SPOJEVI

50 A. 8-hidroksi-2,3-dimetil-9-(3-tienil)-7, 8, 9, 10-tetra-hidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-on

1,1 g 8-amino-7-[2,3-epoksi-1-okso-3-(3-tienil)-propil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina se otopi u 20 ml heksafluorizopropanola pri sobnoj temperaturi, otapalo se odstrani nakon 19 sati i ostatak se očisti na silika gelu (eluent: metilen klorid/metanol = 100/3). Dobiveno je 70 mg naslovnog spoja s talištem pri 222-25°C (dietil eter).

55 B. 7, 8-dihidroksi-2,3-dimetil-9-(3-tienil)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

50 mg 8-hidroksi-2,3-dimetil-9-(3-tienil)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona se suspendira u 5 ml metanola i pomiješa se sa 100 mg natrijevog borhidrida pri sobnoj temperaturi uz snažno miješanje. Nakon miješanja 1 sat pri sobnoj temperaturi, otapalo se odstrani u vakuumu, ostatak se pokrije sa slojem od 5 ml vode, smjesu se namjesti na pH 1 s par kapi poluzasićene vodene solne kiseline i zatim se namjesti na pH 8 sa zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogen karbonata, ekstrahira se tri puta sa po 20 ml metilen klorida, sjedinjene organske faze se

koncentriraju do suhog u vakuumu i zaostali kruti ostatak se očisti na silika gelu (eluent: metilen klorid/metanol = 13/1). Dobiveno je 45 mg naslovnog spoja s talištem pri 134-38°C.

C. 2,3-dimetil-9-(3-tienil)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin-7-on

5 2,6 g 8-amino-2,3-dimetil-7-[3-(3-tienil)-1-okso-2-propenil]imidazo[1,2-a]piridina se pomiješa pri sobnoj temperaturi s 20 ml vodene 70%-tne sumporne kiseline, nakon 90 minuta se prelije se na ledenu vodu (100 ml), neutralizira se s vodenom 6 N otopinom natrijevog hidroksida i ekstrahira se tri puta sa po 50 ml metilen klorida. Sjedinjene organske faze se isperu s vodom, osuše se preko natrijevog sulfata, otapalo se odstrani u vakuumu i zaostalo žuto ulje se pomiješa s 15 ml dietil etera. Dobivenu žućkastu krutu tvar se odfiltrira i osuši u vakuumu. Dobije se 1,8 g naslovnog spoja s
10 talištem pri 176-77°C (dietil eter).

D. 9-(3-furil)-8-hidroksi-2,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-on

15 Analogno primjeru A, 70 mg naslovnog spoja je dobiveno grijanjem 460 mg 8-amino-7-[2,3-epoksi-1-okso-3-(3-furil)-propil]-2,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina u heksafluorizopropanolu.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO) : δ = 2,31 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,62-4,67 (m, 1H), 5,77-5,80 (d, 10H), 6,53-6,54 (m, 1H), 6,95-6,98 (d, 1H), 7,44-7,48 (d, 1H), 7,55-7,63 (m, 4H uključiv 1NH).

E. 9-(3-furil)-2,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-on Analogno primjeru C, 550 mg naslovnog spoja je dobiveno miješanjem 1,5 g 8-amino-2,3-dimetil-7-[3-(3-furil)-1-okso-2-propenil]imidazo[1,2-a]piridina sa 70%-tnom sumpornom kiselinom.

20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO) : δ = 2,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,72-3,04 (m, 2H), 4,85-4,92 (m, 1H), 6,54-6,56 (m, 1H), 6,94-6,98 (d, 1H), 7,39-7,43 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,79-7,80 (d, 1NH).

25 F. (7R,8R,9R)-8-hidroksi-7-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

30 5 g (7R, 8R, 9R)-7,8-dihidroksi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridina se otopi u 40 ml 2-(2-metoksietoksi) etanola, doda se 3,2 g sumporne kiseline (98%-tne) i smjesu se grije 16 sati pri 50°C. Zatim se prelije na led, doda se 100 ml metilen-klorida i smjesu se namjesti na pH 7 s vodenom 8 N otopinom natrijevog hidroksida. Nakon odvajanja organske faze, vodenu fazu se ekstrahira dalje još dva puta sa po 50 ml metilen klorida, sjedinjene organske faze se isperu sa 100 ml vode, osuše se preko natrijevog sulfata i otapalo se odstrani u vakuumu. Ostatak se očisti na silika gelu (eluent: dietil eter/2-propanol = 10/1). Dobiveno je 105 mg naslovnog spoja.

35 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 2,25 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,32-3,47 (m, 6H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,97-4,07 (q, 1H), 4,44-4,47 (m, 2H), 5,18-5,21 (d, 10H), 5,85-5,86 (d, 1NH), 6,74-6,78 (d, 1H), 7,19-7,45 (m, 6H) .

G. (7S,8R,9R)-8-hidroksi-7-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin

40 350 mg naslovnog spoja dobiveno je kromatografskim čišćenjem na stupcu silika gela (eluent : dietil eter/2-propanol = 10/1) sirovog proizvoda iz gornje reakcije (7R,8R,9R)-7,8-dihidroksi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo [1,2-h][1,7]naftiridina s 2-(2-metoksi-etoksi)etanalom.

45 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO) : δ = 2,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,39-4,01 (m, 8H), 3,59-3,69 (m, 2H), 4,25-4,26 (d, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,64-4,68 (d, 10H), 5,94-5,95 (d, 1NH), 6,76-6,79 (d, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H).

H. (8R,9R)-8-hidroksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-on

50 30 ml koncentrirane solne kiseline doda se kap po kap pri sobnoj temperaturi tijekom 20 minuta k 29,8g (73,1 mmola) (8R,9R)-8-(terc-butildimetilsilaniloksi)-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona, otopljenog u 30 ml metanola. Smjesu se miješa dalje još 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Metanol se odstrani i pH zaostale otopine se namjesti na 10 upotrebom 2M otopine natrijevog hidroksida. Smjesu se ekstrahira tri puta sa po 30 ml diklormetana svaki put, sjedinjene faze u diklor-metanu se isperu jednom s 30 ml vode i organsku fazu se osuši preko magnezijevog sulfata. Sredstvo za sušenje se odfiltrira, filtrat se koncentrira i ostatak se dovede do kristalizacije upotrebom dietil etera. Kristalizat se odfiltrira odsisavanjem i osuši se u vakuumu pri 50°C. Dobiveno je 12,2 g (57% od teorijskog) naslovnog spoja.

I. (7R,8R,9R)-7,8-dihidroksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo [1,2-h][1,7]naftiridin

60 6 g (20,5 mmolova) (8R,9R)-8-hidroksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona se suspendira u 30 ml 2-propanola i 2 ml 0,3%-tne metanolne otopine natrijevog metoksida. Kap po kap pri 10°C tijekom 10 minuta doda se 0,4 g (10,2 mmolova) natrijevog bor-hidrida, otopljenog u 5 ml 0,3%-tne metanolne otopine natrijevog metoksida. Reakcijsku smjesu (suspenciju) se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi (tijekom toga nastane otopina). Reakcijsku otopinu se doda u 90 ml vode i ekstrahira se tri puta sa po 30 ml etil acetata. Sjedinjene faze u etil

acetatu se isperu jednom s vodom i koncentriraju. Ostatak se kromatografira na silika gelu (etil acetat/2-propanol. 95:5). Frakcije s proizvodom se koncentriraju i kristaliziraju upotrebom dietil etera. Kristali se odfiltriraju odsisavanjem i osuše se pri 50°C u visokom vakuumu. Dobiveno je 4,3 g (71% od teorijskog) naslovnog spoja s talištem pri 119°C (raspadanje).

5

J. (7S,8R, 9R)- i (7R,8R,9R)-8-hidroksi-2-metil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo-[1,2-h][1,7]-naftiridin

6g (20,3 mmolova) (7R,8R,9R)-7,8-dihidroksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2h][1,7]-naftiridina se stavi u 75 ml etilen glikol monometil etera pri 65°C, pomiješa se sa 4,9 g (50,8 mmolova) metansulfonske kiseline i smjesu se miješa 1,5 sata pri 65°C. Reakcijsku otopinu se koncentrira na rotacijskom isparivaču i ostatak se pomiješa s 50 ml diklormetana i 50 ml vode. Vodenu fazu se namjesti na pH 8 pomoću zasićene otopine natrijevog hidrogen karbonata, organsku fazu se odvoji i vodenu fazu se ekstrahira dva puta sa po 20 ml diklormetana svaki put. Sjedinjene faze u diklormetanu se koncentriraju i ostatak se rastavi kromatografijom na silika gelu (etil acetat/2-propanol/konc. amonijačna voda 98:2:0,1). Pojedinačne frakcije proizvoda se koncentriraju i proizvod se osuši pri 50°C u visokom vakuumu. Dobiveno je 1,7 g (23% od teorijskog) (7S,8R,9R)-8-hidroksi-2-metil-7-(2-metoksi-etoksi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]-naftiridina s talištem pri 149-152°C i 0,9 g (13% od teorijskog) (7R,8R,9R)-8-hidroksi-2-metil-7-(2-metoksi-etoksi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridina (12b) s talištem pri 108-110°C.

K. (7R,8R,9R)-3-brom-8-hidroksi-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin
 Suspenziju od 3,30 g (5,90 mmolova) (7R,8R,9R)-10-acetil-3-brom-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridina, 1,00 ml (6,00 mmolova) vodenog kalijevog hidroksida (6 N) i 2,00 ml (51,40 mmol) hidrazin hidrata u metanolu miješa se 4 h pri 60°C. Metanol se odstrani u vakuumu i reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom. Zatim se smjesu je ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi su ispere sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (toluen/dioksan/ octena kiselina: 8/1/1) čime se dobije 1,50 g (3,47 mmola/59%) naslovnog spoja kao svjetlo žutu krutu tvar s talištem pri 153-154°C (acetone).

L. (7R,8R,9R)-3-klor-8-hidroksi-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin
 Suspenziju od 0,27 g (0,53 mmola) (7R,8R,9R)-10-acetil-3-klor-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]-naftiridina, 0,10 ml (0,60 mmola) vodenog kalijevog hidroksida (6 N) i 0,20 ml (5,14 mmolova) hidrazin hidrata u metanolu miješa se 4 h pri 60°C. Metanol se odstrani u vakuumu i reakcijsku smjesu je razrijedi s vodom. Zatim se smjesu ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (toluen/dioksan/octena kiselina: 8/1/1) čime se dobije 0,34 g (0,88 mmola/51%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 123-126°C (acetone).

M. (7R,8R,9R)-3-klor-8-hidroksi-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin
 Suspenziju od 0,70 g (1,48 mmola) (7R,8R,9R)-3-klor-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina i 0,10 g (0,72 mmola) kalijevog karbonata u metanolu miješa se 18 h pri 25°C. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Zatim se smjesu je ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuši se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (etil acetat) čime se dobije 0,45 g (1,16 mmola/78%) naslovnog spoj kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 146°C (acetone).

N. (7R,8R,9R)-8-hidroksi-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin
 Suspenziju od 1,00 g (2,28 mmola) (7R,8R,9R)-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina i 0,10 g (1,30 mmola) kalijevog karbonata u metanolu miješa se 18 h pri 25°C. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Zatim se smjesu je ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi su isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (etil acetat) čime se dobije 0,55 g (1,55 mmola/68%) naslovnog spoj kao amorfnu krutu tvar. ¹H-NMR (200 MHz, [D₆] DMSO) : δ = 2,26 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,80-3,96 (m, 2H), 3,98-4,18 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,32-7,53 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

55

O. (7R,8R,9R)-7,8-dihidroksi-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin
 U suspenziju od 0,46 g (1,43 mmola) (8R,9R)-8-formil-oksi-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-7-on-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina u metanolu doda se 60 mg (1,50 mmola) natrijevog borhidrida i smjesu se miješa 1 h pri 25°C. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Zatim se smjesu ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi su isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (diklormetan/metanol: 13/1) čime se dobije 0,31 g (1,05 mmola/73%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 252-254°C (acetone).

60

P. (7S,8R,9R)-7,8-dihidroksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

U otopinu bromovodične kiseline, ohlađenu na 0°C, doda se 1,00 g (3,39 mmola) (7R,8R,9R)-7,8-dihidroksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina. Nakon 0,5 h reakciju se prekine dodatkom leda i vodene otopine amonijaka toliko da se reakcijsku smjesu namjesti na pH 9,8. Istaloženu krutu tvar se odvoji, ispere s vodom i osuši u vakuumu pri 60°C, čime se dobije naslovni spoj kao amorfnu krutu tvar.

¹H-NMR (200 MHz, [D_g] DMSO) : δ = 2,30 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 4,34 (t, 1H), 4,48 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,56 (d, 1H), 7,73 (d, 1H).

Q. (7R,8R,9R)-8-hidroksi-7-metoksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin

U suspenziju od 0,62 g (2,10 mmola) (7S,8R,9R)-7,8-di-hidroksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina u dimetoksipropanu doda se 0,51 g (26,2 mmola) p-toluensulfonske kiseline i aceton (4,0 ml). Smjesu se miješa 6 h pri 60°C i 96 h pri 25°C. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine natrijevog hidrogen karbonata. Zatim se smjesu ekstrahira dva puta s diklor-metanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (diklormetan/metanol: 100/3) čime se dobije 0,12 g (0,34 mmol/16%) naslovnog spoja kao amorfnu krutu tvar. ¹H-NMR (200 MHz, [D₆] DMSO): δ = 2,29 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,05 (q, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,47 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,19-7,46 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (d, 1H).

R. (7S,8R, 9R)-8-hidroksi-7-metoksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin

U suspenziju od 0,62 g (2,10 mmola) (7S,8R,9R)-7,8-di-hidroksi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina u dimetoksipropanu doda se 0,51 g (26,2 mmola) p-toluensulfonske kiseline i aceton (4,0 ml). Smjesu se miješa 6 h pri 60°C i 96 h pri 25°C. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine natrijevog hidrogen karbonata. Zatim se smjesu je ekstrahira dva puta s diklor-metanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (diklormetan/metanol: 100/3) čime se dobije 0,18 g (0,52 mmola/25%) naslovnog spoja kao amorfnu krutu tvar. ¹H-NMR (200 MHz, [D₆] DMSO) : δ = 2,28 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,09-4,03 (m, 1H), 4,06 (d, 1H), 4,49 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,22-7,44 (m, 5H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (d, 1H).

S. (7R,8R,9R)-3-hidroksimetil-8-hidroksi-7-(2-metoksi-etoksi)-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin

Suspenziju od 0,60 g (1,10 mmola) (7R,8R,9R)-10-acetil-3-hidroksimetil-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina i 0,30 g (2,10 mmola) kalijev karbonata u aminoetanolu miješa se 2 h pri 90°C. Reakcija se prekine dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Zatim se smjesu ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (diklormetan/metanol: 13/1) čime se dobije 0,20 g (0,52 mmola/47%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 180-183°C (dietil eter).

T. (7R,8R,9R)-3-hidroksimetil-8-hidroksi-7-(2-hidroksi-ctoksi)-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin

Suspenziju od 0,17 g (0,30 mmola) (7R,8R,9R)-10-acetil-3-hidroksimetil-7-(2-hidroksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina i 0,30 g (2,10 mmola) kalijevog karbonata u aminoetanolu miješa se 2 h pri 90°C. Reakciju se prekine dodatkom smjese izravno na silika gel za čišćenje kromatografijom na stupcu (diklormetan/metanol: 13/1) čime se dobije 0,02 g (0,06 mmola/19%) naslovnog spoja kao amorfne krute tvari.

¹H-NMR (200 MHz, [D₆] DMSO) : δ = 2,29 (s, 1H), 3,30-3,44 (m, 2H), 3,46-3,65 (m, 2H), 4,01 (q, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,70 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,20-7,43 (m, 5H), 7,63 (d, 1H).

U. (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(2-hidroksietoksi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridin

U suspenziju od 2,00 g (6,40 mmola) (7R,8R,9R)-7,8-di-hidroksi-2, 3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo-[1,2-h][1,7]naftiridina u 2-metoksietanolu (100 ml) doda se 1,26 g (12,8 mmolova) sumporne kiseline i smjesu se miješa 3 h pri 55°C. Zatim se reakcijsku smjesu prelije u vodenu otopinu natrijevog hidroksida (2N) ohlađenu na 0°C. Smjesu se ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu s vodom četiri puta, osuše se preko natrijevog sulfata i koncentriraju u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (dietil eter/2-propanol: 10/1) čime se dobije 0,35 g (0,99 mmola/16%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 107-109°C (dietil eter).

V. (7R,8R,9R)-3, 9-difenil-8-hidroksi-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

Suspenziju od 1,14 g (2,05 ramola) (7R,8R,9R)-10-acetil-3,9-difenil-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-8-pivaloil-oksi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina i 2,28 g (16,5 mmolova) kalijevog karbonata u aminoetanolu miješa

se 4 h pri 60°C. Reakcija se prekine dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Zatim se smjesu ekstrahira dva puta s etil acetatom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (dietileter/petrol eter: 7/3) čime se dobije 0,52 g (1,21 mmola/60%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 190-192°C (dietil eter) .

5

W. (8R,9R)-8-hidroksi-2-metoksimetil-3-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-on
7,1 g 7-[(2R,3S)-2,3-O-izopropiliden-3-fenilpropan-1-on-1-il]-2-metoksimetil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridina
doda se u 95 ml 70%-tne sumporne kiseline uz hlađenje s ledom. Po završenom dodavanju, ledenu kupelj se odtrani i nastavi se miješati još 3 d pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se prelije na 200 g smrvljenog leda i pH se namjesti na pribl. 9 dodatkom 10%-tne otopine natrijevog hidroksida. Vodenu fazu se ekstrahira s diklormetanom, organsku fazu se ispere s vodom i osuši se preko bezvodnog natrijevog sulfata. Otapalo se ispari u vakuumu i ostatak se pusti kristalizirati iz aceton/dietil etera, čime se dobije 3,2 g (65%) krute tvari s talištem pri 168-173°C.

10

X. (7R,8R,9R)-7,8-dihidroksi-2-metoksimetil-3-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin
6,0 g (8R,9R)-8-hidroksi-2-metoksimetil-3-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona se suspendira u 40 ml metanola i u malim obrocima tijekom perioda od 30 minuta doda se 0,6 g natrijevog bor-hidrida. Nakon 1 h pri sobnoj temperaturi, reakcijsku smjesu se prelije na 60 ml ledene vode i 2 g amonijevog klorida. Organski sloj se odvoji i vodenu fazu se ekstrahira tri puta s diklormetanom. Sjedinjene organske faze se osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata i otapalo se odstrani u vakuumu. Ostatak se očisti pomoću kromatografije na stupcu silika gela (eluent: diklormetan/ metanol 100:1). Kristalizacijom iz dietil etera dobije se 4,7 g (78%) naslovnog spoja kao svjetlo smeđu krutu tvar s talištem pri 102-104°C.

15

20

Y. (7S,8R,9R)- i (7R,8R, 9R)-8-hidroksi-7-(2-metoksi-etoksi)-2-metoksimetil-3-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

25

2,0 g (7R,8R,9R)-7,8-dihidroksi-2-metoksimetil-3-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h] [1,7]-naftiridina se otopi u 50 ml 2-metoksietanola i polako se doda 1 ml metansulfonske kiseline. Reakcijsku smjesu se grije 4 h pri 55°C i zatim se prelije na 80 ml ledene vode i 100 mg diklormetana. Organski sloj se odvoji i vodenu fazu se ekstrahira tri puta s diklormetanom. Sjedinjene organske faze se osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata i otapalo se odstrani u vakuumu. Dva diastereomera se rastave kromatografijom na stupcu silika gela (eluent: dietil eter) čime se dobije 850 mg (36%) (7S,8R,9R)-8-hidroksi-7-(2-metoksietoksi)-2-metoksimetil-3-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina (28a, talište 63-65°C) i 400 mg (17%) (7R,8R,9R)-8-hidroksi-7-(2-metoksi-etoksi)-2-metoksimetil-3-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridina (talište 50-53°C).

30

Z. (7S,8R,9R)- i (7R,8R,9R)-7-etoksi-8-hidroksi-2-metoksimetil-3-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

35

Naslovni spoj 7S,8R,9R s talištem pri 145-47°C (dietil eter/acetone), i naslovni spoj 7R,8R,9R s talištem pri 188-90°C (acetone) proizvedeni su analogno primjeru Y.

AA. (8R,9R)-8-hidroksi-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-piran-7-on-[2,3-c]imidazo[1,2-a]-piridin

40

U suspenziju od 2,08 g (6,50 mmolova) (8R,9R)-8-formiloksi-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-piran-7-on-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina u metanolu (40 ml), ohlađenu na 0°C, doda se 0,20 g (1,44 mmola) kalijevog karbonata i miješa se 2 h pri toj temperaturi. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Zatim se smjesu ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti kristalizacijom iz acetona, čime se dobije 1,50 g (5,10 mmolova/78%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 173-175°C (acetone) .

45

BB 7-acetil-2,3-dimetil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]-piridin

Snažno miješanu otopinu od 65,4 g 2,3-dimetil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridina u 1,4 l dietil etera pomiješa se kap po kap pri -78°C pod argonom kao zaštitnim plinom s 500 ml komercijalno dostupne 1,5 molarne otopine t-butillitija u n-pentanu, tako da temperatura ne poraste iznad -70°C. Smjesu se zatim ohladi na -90°C tijekom 15 minuta i u tamno crvenu suspenziju doda se kap po kap 54 ml acetyl klorida. Smjesu je zatim pusti zagrijati na -40°C (30 min), pomiješa se sa 60 ml metanola, sadržaj tikvice se prelije na 1 l ledene vode i vodenu fazu se ekstrahira tri puta sa 150 ml metilen klorida svaki put. Sjedinjene organske faze se isperu tri puta sa 100 ml vode svaki put, osuše se preko natrijevog sulfata i otapalo se odstrani u vakuumu. Ostatak se očisti na silika gelu (eluent: etil acetat/petrol eter = 3/7) . Dobije se 23,2 g naslovnog spoja.

55

CC 7-acetil-8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin

Ohlađenu otopinu od 80,4 g 7-acetil-2,3-dimetil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridina u 720 ml metanola pomiješa se sa 496 ml koncentrirane sumporne kiseline i grije se 2,5 sata pod refluksom. Zatim se to prelije na 1 l ledene vode, doda se 400 ml metilen klorida i smjesu se namjesti na pH 7 s 10 N otopinom natrijevog hidroksida uz hlađenje. Nakon rastavljanja faza, vodenu fazu se ponovno ekstrahira dva puta sa po 300 ml metilen klorida svaki put, organske faze se

60

zajedno isperu sli vode, osuše se preko natrijevog sulfata i otapalo se odstrani u vakuumu. Kruti ostatak se očisti na silika gelu (eluent: etil acetat). Dobiveno je 22,5 g naslovnog spoja s talištem pri 195-97°C (dietil eter).

DD 8-amino-2,3-dimetil-7-[3-(3-tienil)-1-okso-2-propenil]-imidazo[1,2-a]piridin

5 Smjesu od 5 g 7-acetil-8-amino-2,3-dimetilimidazo-[1,2-a]piridina, 2,9 g tiofen-3-karboksaldehida, 1,6 g natrijevog hidroksida i 100 ml etanola miješa se 3 dana pri sobnoj temperaturi. To se zatim koncentrira u vakuumu na pola volumena, prelije se na 100 ml zasićene vodene otopine amonijevog klorida i ekstrahira se tri puta sa po 100 ml metilen klorida svaki put. Sjedinjene organske faze se isperu s malo vode, otapalo se odstrani u vakuumu i ostatak se pomiješa s etil eterom. Nakon filtracije i sušenja u vakuumu, dobiveno je 4,6 g naslovnog spoja.

EE 8-amino-7-[2,3-epoksi-1-okso-3-(3-tienil)propil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin

10 Suspenziju od 2,6 g 8-amino-2,3-dimetil-7-[3-(3-tienil)-1-okso-2-propenil]imidazo[1,2-a]piridina u 80 ml etanola pomiješa se uzastopce s 5,2 ml 6 N vodene otopine natrijevog hidroksida i 5 ml 30%-tne vodene otopine vodikovog peroksida, miješa se 48 sati pri sobnoj temperaturi, prelije se na 200 ml ledene vode i namjesti se na pH 7-8 s poluzasićenom vodenom solnom kiselinom. Smjesu se zatim ekstrahira tri puta sa po 100 ml diklormetana svaki put, sjedinjene organske faze se isperu jednom sa zasićenom otopinom natrijevog tiosulfata i jednom sa 100 ml destilirane vode, otapalo se odstrani u vakuumu i ostatak se očisti na silika gel (eluent: metilen klorid/metanol = 100/3). Dobiveno je 1,2 g naslovnog spoja s talištem pri 186-89°C (dietil eter).

FF 8-amino-2,3-dimetil-7-[3-(3-furil)-1-okso-2-propenil]-imidazo[1,2-a]piridin

20 4,6 g naslovnog spoja dobiveno je reakcijom 5 g 7-acetil-8-amino-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina s 2,9 g furan-3-karbaldehida analogno primjeru DD.

GG 8-amino-7-[2,3-epoksi-1-okso-3-(3-furil)propil]-2,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo-[1,2-a]piridin

25 Analogno primjeru EE, 0,7 g naslovnog spoja je dobiveno reakcijom 2,4 g 8-amino-2,3-dimetil-7-[3-(3-furil)-1-okso-2-propenil]imidazo[1,2-a]piridina s vodikovim peroksidom (30%-tna vodena otopina).

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

30 60 g (251,8 mmola) 8-benziloksi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (Kaminski et al, J. Med. Chem. 1985, 28, 876-892) hidrogenira se na Pd-ugljenu u 400 ml metanola pod tlakom vodika od 55 bara i pri 70°C. Po završetku hidrogeniranja, katalizator se odfiltrira i filtrat se koncentrira. Ostatak (38 g) se preuzme u diklormetan i otopinu se pri sobnoj temperaturi pomiješa u obrocima s manganovim dioksidom (109,5 g). Reakcijsku smjesu se miješa 22 h pri sobnoj temperaturi i zatim se filtrira kroz silika gel. Filtrat se koncentrira do ostatka i kristalizat se osuši u vakuumu pri 60°C. Dobiveno je 25,13 g (66% od teorijskog) naslovnog spoja.

II (8R,9R)-8-(terc-butildimetilsilaniloksi)-2-metil-9-fenil-5,6,7,8,9,10-heksahidro-imidazo-[1,2-h][1,7]-naftiridin-7-on

35 19,4 g (128,3 mmolova) 2-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo-[1,2-a]piridin-8-ona, 42,07 g (130,2 mmolova) etil (2R,3R)-3-amino-2-(t-butildimetilsilaniloksi)-3-fenilpropionata i 0,65 g p-toluensulfonske kiseline monohidrata se kuha 1,5 h pod reflusom sa separatorom vode u 100 ml apsolutnog toluena. Otopinu se ohladi na sobnu temperaturu i pomiješa se sa 100 ml apsolutnog tetrahydrofurana. Zatim se u reakcijsku otopinu doda kap po kap 154 ml 2M otopine LDA (litij diizopropilamid) (THF) ohladene na -25°C. Po završnom dodavanju LDA, pusti da temperatura poraste na 0°C i smjesu se miješa još 1 h pri 0°C. Reakcijsku otopinu se ispere jednom pri sobnoj temperaturi s 200 ml zasićene otopine amonijevog klorida, jednom s 50 ml zasićene otopine amonijevog klorida i jednom s vodom. Organsku fazu se koncentrira i kromatografira na silika gelu (petrol eter/ etil acetat 2:1). Koncentrirane frakcije s proizvodom se osuše u visokom vakuumu. Dobiveno je 50,8 g (97% od teorijskog) naslovnog spoja.

JJ (8R,9R)-8-(terc-butildimetilsilaniloksi)-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo-[1,2-h][1,7]-naftiridin-7-on

50 50,7 g (123,8 mmola) (8R,9R)-8-(terc-butildimetilsilaniloksi)-2-metil-9-fenil-5,6,7,8,9,10-heksahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona se pomiješa u obrocima i pri 5°C-10°C s 35,6 g (153,5 mmola) 2,3-diklor-5,6-di-cijano-p-benzokinona. Po završenom dodavanju, reakcijsku smjesu se miješa 2 dana pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se ekstrahira sa 150 ml otopine natrijevog hidroksida i odvojenu fazu u otopini natrijevog hidroksida se ekstrahira sa 150 ml toluena i sjedinjene faze toluenu se isperu sa 150 ml vode. Organsku fazu se koncentrira i ostatak se osuši preko noći u visokom vakuumu. Krutu tvar, koja na taj način kristalizira, se pomiješa s diizopropil eterom, odfiltrira odsisavanjem i osuši u vakuumu pri 50°C. Dobiveno je 10,1 g (20% od teorijskog) naslovnog spoja.

55 KK (7R,8R,9R)-10-acetil-3,9-difenil-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin

60 2,61 g (4,67 mmola) (7R,8R,9R)-10-acetil-3-brom-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo [1,2-h][1,7] naftiridina, 0,63 g (5,14 mmolova) fenilborne kiseline, 0,89 g (15,4 mmolova) KF (osušen raspršivanjem), 0,14 g (0,15 mraola) Pd₂(dba)₃, 0,07 g (0,36 mmola/10 mas. % otopina u heksanu) P(t-Bu)₃ i THF (30 ml) se doda u Schlenkovu cijev pod argonom. Zatim se Schlenkovu cijev evakuira i ponovno se napuni s argonom tri puta u ciklusima smrzavanje - pumpanje - odmrzavanje. Reakcijsku smjesu se miješa 2 d pod argonom i pri

25°C. Zatim se reakcijsku smjesu razrijedi dodatkom etil acetata i zatim se filtrira kroz silika gel. Koncentrirani sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (dietil eter/petrol eter: 6/4), čime se dobije 1,80 g (3,24 mmola/70%) naslovnog spoja kao amorfnu bezbojnu krutu tvar. ¹H-NMR (200 MHz, [D₆] DMSO) : δ = 1,20 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,40-3,57 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,64 (d, 1H), 5,35 (t, 1H), 5,83 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,30 (m, 5H), 7,41-7,68 (m, 5H), 8,24 (d, 1H).

LL (7R,8R,9R)-10-acetil-3-brom-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

K otopini od 2,20 g (4,60 mmola) (7R,8R,9R)-10-acetil-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina u etanolu (20 ml), ohlađenoj na 0°C, doda se 0,84 g (4,60 mmola) NBS-a i smjesu se miješa još 1 h. Zatim se reakciju prekine dodatkom zasićene vodene otopine natrijevog hidrogen karbonata otopinu i se ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti kristalizacijom (cikloheksan) čime se dobije 1,60 g (2,86 mmola/62%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 166-167°C (cikloheksan).

MM (7R,8R,9R)-10-acetil-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin

K otopini od 7,40 g (17,6 mmolova) (7R,8R,9R)-10-acetil-7-hidroksi-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina u diklormetanu (25 ml) i N-metil-pirolidinona (25 ml), ohlađenoj na -30°C, doda se 4,00 g (19,3 mmolova) metoksietiltriflata i 1,40 g (35,2 mmolova) natrijevog hidrida i to se miješa dalje još 2 h pri toj temperaturi. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Zatim se smjesu ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (etil acetat/ciklo-heksan/trietilamin: 5/4/1) čime se dobije 7,50 g (15,63 mmolova/89%) naslovnog spoja kao žutu amorfnu krutu tvar. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO) : δ = 1,19 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 5,79 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,20 (s, 5H), 7,74 (s, 1H), 8,43 (d, 1H).

NN (7R,8R,9R)-10-acetil-3-klor-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

K otopini od 1,00 g (2,10 mmola) (7R,8R,9R)-10-acetil-7-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina u etanolu (20 ml), ohlađenoj na 0°C, doda se 0,28 g (2,10 mmola) NCS-a i smjesu se miješa još 2 h. Zatim se reakciju prekine dodatkom zasićene vodene otopine natrijevog hidrogen karbonata i ekstrahira se dva puta s diklor-metanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (etilacetat/cikloheksan: 1/1) čime se dobije 0,89 g (1,73 mmola/82%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 167-170°C (cikloheksan).

OO (7R,8R,9R)-10-acetil-3-brom-8-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-7-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

K otopini od 0,40 g (0,83 mmola) (7R, 8R, 9R)-10-acetil-8-(2-metoksietoksi)-2-metil-9-fenil-7-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina u etanolu (5 ml), ohlađenoj na 0°C, doda se 0,15 g (0,83 mmola) NBS-a i smjesu se miješa još 1 h. Zatim se reakciju prekine dodatkom zasićene vodene otopine natrijevog hidrogen karbonata i to se ekstrahira dva puta s diklor-metanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije na stupcu (eter/trietilamin: 95/5) čime se dobije 0,30 g (0,53 mmola/65%) naslovnog spoja kao amorfnu krutu tvar. ¹N-NMR (200 MHz, [D₆] DMSO) : δ = 0,96 (s, 9H), 2,09 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,40-3,53 (m, 2H), 3,69-3,98 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,16 (s, 5H), 8,18 (d, 1H).

PP (7R,8R,9R)-10-acetil-7-hidroksi-2-metil-8-pivaloiloksi-9-fenil-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin

K suspenziji od 5,00 g (11,9 molova) (8R,9R)-10-acetil-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-h][1,7] naftiridin-7-ona u 2-propanolu, ohlađenoj na 0°C, doda se 1,60 g (23,80 mmola) natrijevog cijanoborhidrida, metiloranž (0,5 ml/etanolna otopina) i etanolne solne kiseline toliko da otopina poprimi trajno crvenu boju. Tu smjesu se miješa dalje još 2 h pri 0°C. Zatim se reakciju prekine dodatkom zasićene vodene otopine natrijevog hidrogen karbonata i ekstrahira se dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare se u vakuumu, čime se dobije 4,90 g (11,6 mmolova/ 98%) naslovnog spoja kao amorfnu krutu tvar.

¹H-NMR (200 MHz, [D₆] DMSO) : δ = 1,21 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,37 (s, 1H), 4,72 (t, 1H), 5,04-5,10 (m, 1H), 5,66 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,17 (s, 5H), 7,74 (s, 1H), 8,45 (d, 1H).

QQ (8R,9R)-10-acetil-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridin-7-on

K otopini od 7,00 g (18,5 mmolova) (8R,9R)-2-metil-9-fenil-8-pivaloiloksi-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridin-7-ona u toluenu (70 ml), ohlađenoj na 0°C, doda se 4,10 ml (55,5 mmolova) acetil klorida i 7,70 ml

(55,5 mmolova) trietilamina i reakcijsku smjesu se miješa još 1 h pri 0°C. Zatim se u reakcijsku smjesu dalje doda još 4,10 ml (55,5 mmolova) acetyl klorida i 7,70 ml (55,5 mmolova) trietilamina i to se zagrije na 25°C i miješa se pri toj temperaturi još 1 h. Zatim se reakcija je prekine dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Tu smjesu se ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod kristalizira iz dietil etera, čime se dobije 5,4 g (12,7 mmolova/70%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem 168-169°C (dietil eter).

RR 2-metil-7-[(2R,3S)-2,3,0,0-izopropiliden-3-fenil-propan-1-on-1-il]-6,7-dihidro-5H-imidazo-8-imidazo-[1,2-a]piridin-8-on

U suspenziju od 5,00 g (33,3 mmola) 2-metil-6,7-di-hidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona u THF-u (100 ml) doda se kap po kap i pri 10°C 35,0 ml (1 M u THF/35, 0 mmolova) NaHDMS i 4,90 ml (35,0 mmolova) trietilamina. Reakcijsku smjesu se miješa još 1 h. Zatim se smjesu ohladi na -78°C i polako se doda 8,42 g (35,0 mmolova) (2R,3S)-2,3-O,0-izopropiliden-3-fenil-propionil klorida. Reakcijsku smjesu se miješa 2 h između -70 i -60°C i zagrije se na 25°C i miješa ponovno još 4 h. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Tu smjesu se ekstrahira dva puta s etil acetatom. Sjedinjeni organski slojevi se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše se preko natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Sirov proizvod se filtrira preko silika gela. Frakcije s proizvodom se koncentriraju u vakuumu i kristaliziraju iz dietil etera, čime se dobije 6,10 g (17,2 mmolova/51%) naslovnog spoja kao bezbojnu krutu tvar s talištem pri 126°C (dietil eter).

SS 2-metil-7-[(2R,3S)-2,3,0,0-izopropiliden-3-fenil-propan-1-on-1-il]imidazo-8-imidazo[1,2-a]piridin-8-ol
Smjesu od 20,5 g (57,8 mmolova) 2-metil-7-[(2R,3S)-2,3-O,0-izopropiliden-3-fenilpropan-1-on-1-il]-6,7-dihidro-5H-imidazo-8-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona i 14,2 g (57,8 mmolova) kloranila u dioksanu (200 ml) miješa se 40 h pri 50°C. Kad se otapalo ispari u vakuumu i sirovu smjesu očisti kromatografijom na stupcu (toluen/dioksan/octena kiselina: 8/1/1), frakcije s proizvodom se koncentriraju u vakuumu i kristaliziraju iz 2-propanola, čime se dobije predviđeni spoj kao svjetlo žuta kruta tvar. 4,40 g (12,5 mmolova/21%) s talište pri 229°C (2-propanol).

TT 2-metoksikarbonil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridin

K miješanoj otopini od 30 g 2-amino-3-pivaloilamino-piridina u 300 ml suhog tetrahidrofurana doda se kap po kap pod argonom 40 g metil estera 3-brom-2-oksobutanske kiseline. Smeđu otopinu se miješa 3 d pri sobnoj temperaturi. Dobivenu suspenziju se prelije na mješavinu ledene vode i etil acetata i smjesu se neutralizira dodatkom 10 M otopine natrijevog hidroksida. Organsku fazu se odvoji i vodeni sloj se ekstrahira dva puta s etil acetatom. Sjedinjene organske faze se isperu s vodom i osuše se preko bezvodnog natrijevog sulfata. Otapalo se odstrani u vakuumu i plavo obojeni ostatak se očisti kromatografijom na stupcu silika gela, čime se dobije 35 g (78%) svjetlo smeđe krute tvari (tal. 132°C).

UU 2-hidroksimetil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridin

U otopinu od 36,6 g 2-metoksikarbonil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridina u 400 ml suhog tetrahidrofurana doda se 5,5 g litij-aluminij evog hidrida pri sobnoj temperaturi tijekom perioda od 1 h. Reakcijsku smjesu se zatim oprezno hidrolizira s 15 ml vode i 16 ml 15%-tne otopine natrijevog hidroksida. Talog se odstrani filtracijom i ispere temeljito s tetrahidrofuranom. Filtrat se ispere sa 100 ml zasićene otopine amonijevog klorida i koncentrira u vakuumu. Ostatak se otopi u 400 ml tetra-hidrofuran/toluena 1:1 (v/v) i otapalo se izdestilira pri 80°C. Talog se odfiltrira i osuši u vakuumu, čime se dobije 27,2 g (83%) naslovnog spoja (tal. 186-187°C).

VV 2-klormetil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridin

U miješanu suspenziju od 13 g 2-hidroksimetil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridina u 500 ml suhog diklormetana doda se kap po kap u otopinu od 6,5 g tionil klorida u 50 ml suhog diklormetana pri 0-5°C, čime se dobije bistru žutu otopinu. Nakon 2 h reakcijsku smjesu se hidrolizira dodatkom 200 ml zasićene otopine natrijevog bikarbonata uz hlađenje. Dobivenu smjesu se prenese u lijevak za rastavljanje i snažno se promućka. Organski sloj se odvoji, ispere se s vodom i osuši se preko bezvodnog natrijevog sulfata. Otapalo se odstrani u vakuumu, čime se dobije 12,7 g (92%) naslovnog spoja (tal. 168°C).

WW 2-metoksimetil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridin

Otopinu od 12,8 g 2-klormetil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridina u 600 ml suhog metanola se refluktira 5 h. Reakcijsku smjesu se koncentrira u vakuumu na pola volumena. Nakon dodatka 200 ml zasićene otopine natrijevog bikarbonata, smjesu se ekstrahira s dietil eterom. Organsku fazu se ispere s vodom i osuši se preko bezvodnog natrijevog sulfata. Odstranjivanjem otapala u vakuumu dobije se 12,5 g (99%) naslovnog spoja (tal. 104°C).

XX 7-[(2R,3S)-2,3-O-izopropiliden-3-fenilpropan-1-on-1-il]-2-metoksimetil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo-[1,2-a]piridin

60 ml otopine terc-butyl-litija (1,5 M u n-pentanu) se doda kap po kap u 50 ml bezvodnog dietil etera pri -90°C uz isključenje vlage i pod atmosferom argona. Otopinu od 11,0 g 2-metoksimetil-3-metil-8-pivaloilaminoimidazo[1,2-a]piridina u 220 ml bezvodnog dietil etera doda se takovom brzinom da temperatura ostane pri -90 do -95°C. Nakon 15 minuta brzo (pribl. 1 minutu) se doda otopinu od 21,7 g metil (2R,3S)-2,3-O-izopropiliden-3-fenilpropionata u 20 ml

dietil etera. Po završenom dodavanju, rashladnu kupelj se odstrani. Kad se dosegne internu temperaturu od -35°C , doda se 40 ml metanola. Smjesu se prenese u lijevak za rastavljanje i razrijedi se sa 700 ml vode. Nakon odvajanja organskog sloja, vodenu fazu se ekstrahira dva puta s dietil eterom. Sjedinjene organske faze se isperu s vodom, osuše se preko bezvodnog natrijevog sulfata i ispare u vakuumu. Ostatak se očisti na silika gelu (eluent: dietil eter) i tako dobivene frakcije s proizvodom se dalje očiste pomoću kromatografije na silika gelu (eluent: acetonitril). Ostatak se ispari dva puta zajedno s acetonitrilom i diklormetanom i osuši se u vakuumu, čime se dobije 8,6 g (45%) naslovnog spoja kao žutu krutu tvar (tal. $50-52^{\circ}\text{C}$).

YY (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(5-brom-valeriloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin

10,0 g (55,8 mmolova) 5-bromvalerijanske kiseline i 9,13 g (56,3 mmolova) N,N'-karbonildiimidazola miješa se u THF-u 3 h pri 40°C . Zatim se pri 25°C doda 10,0 g (27,2 mmolova) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(2-metoksi-etoksi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridina i 8,33 ml (55,8 mmolova) 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-ena i smjesu se miješa dalje još 2 h. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine hidrogen karbonata. Smjesu se ekstrahira s diklormetanom tri puta i sjedinjeni organski slojevi se koncentriraju u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije (diklormetan/metanol: 100/3 do 13/1) čime se dobije naslovni spoj kao bezbojna kruta tvar (9,60 g/18,1 mmolova/66%) s talištem pri $98,6^{\circ}\text{C}$ (diizopropil eter).

ZZ (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(4-brom-butiriloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo-[1,2-h][1,7]naftiridin

10,0 g (56,0 mmolova) 4-brom-maslačne kiseline i 9,70 g (56,0 mmolova) N,N'-karbonildiimidazola miješa se u THF-u 3 h pri 40°C . Zatim se pri 25°C doda 10,0 g (27,2 mmolova) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridina i 8,70 ml (56,0 mmolova) 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-ena i smjesu se miješa dalje još 2 h. Reakcija se prekine dodatkom zasićene vodene otopine hidrogen karbonata. Smjesu se ekstrahira s diklormetanom tri puta i sjedinjeni organski slojevi se koncentriraju u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije (diklormetan/metanol: 100/3 do 13/1) čime se dobije naslovni spoj kao bezbojna kruta tvar (2,15 g/4,16 mmola/15%) s talištem pri $114,4^{\circ}\text{C}$ (diizopropil eter).

AAA. (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(5-brom-valeriloksi)-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]piridin

3,33 g (18,2 mmolova) 5-bromvalerijanske kiseline i 3,04 g (18,2 mmolova) N,N'-karbonildiimidazola miješa se u THF-u 2 h pri 30°C . Zatim se pri 25°C doda 3,29 g (8,90 mmolova) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(2-metoksi-etoksi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano [2,3-c] imidazo[1,2-a]-piridina i 2,77 ml (18,2 mmolova) 1,8-diazabiciklo[5,4,0]-undec-7-ena i smjesu se miješa dalje još 2 h. Reakciju se prekine dodatkom zasićene vodene otopine hidrogen karbonata. Smjesu se ekstrahira s diklormetanom tri puta i sjedinjeni organski slojevi se koncentriraju u vakuumu. Sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije (diklor-metan/metanol: 100/3 do 13/1) čime se dobije naslovni spoj kao bezbojna kruta tvar (3,88 g/7,30 mmolova/82%) s talištem pri $134-136^{\circ}\text{C}$ (diklormetan/metanol).

AAB. (7R, 8R, 9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(6-jod-2-oksa-kapriloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

U otopinu od 2,00 g (4,00 mmola) (7R,8R,9R)-2,3-di-metil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(6-klor-2-oksa-kapril-oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridina u acetonu doda se 7,50 g (37,90 mmolova) natrijevog jodida i smjesu se miješa 56 d pri 25°C . Zatim se smjesu koncentrira u vakuumu i očisti pomoću kromatografije (diklormetan/metanol: 100/3) čime se dobije naslovni spoj (1,95 g/3,28 mmola/82%) kao higroskopnu pjenu.

MS (MeOH/H₂O/HCOOH: 80/20/0,1, +, ESI): m/z (%) = 594 (55) [M+H].

AAC. (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(6-klor-2-oksa-kapriloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

U otopinu od 5,00 g (13,6 mmolova) (7R,8R,9R)-2,3-di-metil-8-hidroksi-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridina, 5,8 ml (42,00 mmola) trietilamina i 0,17 g (1,40 mmola) dimetilpiridina u diklormetanu (50 ml) doda se 3,82 ml (27,2 mmolova) 4-klor-butilklorformata i reakcijsku smjesu se miješa još 18 h pri 25°C . Zatim se smjesu prelije na led i ekstrahira s diklor-metanom dva puta. Sjedinjeni organski slojevi se koncentriraju u vakuumu i sirov proizvod se očisti pomoću kromatografije (etil acetat/petrol eter: 1/1) čime se dobije naslovni spoj (3,30 g/6,57 mmolova/48%) kao bezbojna kruta tvar s talištem pri $123,5^{\circ}\text{C}$ (etil acetat/petrol eter).

AAD. (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-8-(4-brom-metil-benzoiloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin

U otopinu od 5,00 g (13,6 mmolova) (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(2-metoksietoksi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridina, 4,46 ml (32,00 mmola) trietilamina i 0,17 g (1,40 mmola) dimetilpiridina u diklormetanu (50 ml) pri -10°C doda se 4,60 g (16,0 mmolova) 4-brom-metilbenzoil bromida i reakcijsku smjesu se miješa još 1 h pri -5°C . Zatim se smjesu prelije na led i ekstrahira se s diklormetanom dva puta. Sjedinjeni organski

slojevi se isperu sa zasićenom otopinom NaHCO₃, koncentriraju u vakuumu i sirov proizvod se očiste pomoću kromatografije (diklormetan/metanol: 100/3) čime se dobije naslovni spoj (3,00 g/5,31 mmolova/39%) kao bezbojna kruta tvar.

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, [D₆] DMSO) : δ = 2,34 (d, 6H), 3,07-3,30 (m, 5H), 3,36-3,46 (m, 1H), 4,72-4,80 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 5,68 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,80-7,87 (m, 2H).

Komercijalna upotrebljivost

- 10 Spojevi formule 1 i njihove soli imaju dragocjena farmakološka svojstva zbog kojih se oni mogu upotrijebiti komercijalno. Posebno, oni se mogu karakterizirati s jedne strane kao antagonisti kiselinske pumpe (acid pump antagonists, APAs) s manje sporednih učinaka nego poznati APA slične strukture. S druge strane, oni se mogu karakterizirati kao spojevi izraženog djelovanja protiv bakterije *Helicobacter* s manje sporednih učinaka nego poznati spojevi takvog djelovanja. K tome, spojevi formule 1 mogu se karakterizirati zbog njihovog djelovanja u smislu oslobađanja NO (dušikov oksid) kao spojevi s anti-bakterijskim djelovanjem, kod kojih je učinak protiv bakterije *Helicobacter* sinergistički pojačan zbog inhibicije djelovanja želučane kiseline s tim spojevima.

- 20 Spojevi formule 1 pokazuju značajnu inhibiciju izlučivanja i odlično želučano i crijevno zaštitno djelovanje kod toplokrvnih životinja, posebno ljudi. Spojevi prema izumu se odlikuju visokom selektivnošću djelovanja, povoljnim trajanjem djelovanja, posebno dobrim enteralnim djelovanjem, odsutnošću značajnih sporednih učinaka i velikom terapijskom širinom. K tome, odlično djelovanje spojeva formule 1 i njihovih soli protiv bakterije *Helicobacter* omogućuje njihovu upotrebu u humanoj medicini kao aktivnih spojeva za liječenje bolesti koje se temelje na bakteriji *Helicobacter*.

- 25 U ovom smislu podrazumijeva se da "želučana i intestinalna zaštita" ima značenje prevencije i liječenja gastrointestinalnih bolesti, posebno gastrointestinalnih upalnih bolesti i lezija (kao što su, na primjer, čir na želucu, peptični čir, uključiv krvarenja peptičnog čira, čir na dvanaesteru, gastritis, prekomjerna kiselina ili funkcionalna dispepsija povezana s lijekovima), koje mogu uzrokovati na primjer mikroorganizmi (npr. *Helicobacter pylori*), bakterijski toksini, lijekovi (npr. određeni protu-upalni lijekovi i antireumatici, kao što su NSAID i COKS inhibitori), kemikalije (npr. etanol), želučana kiselina ili stresne situacije. Podrazumijeva se da "želučana i intestinalna zaštita" uključuje prema općem znanju bolesti gastroezofagusnog refluksa (GERD), čiji simptomi uključuju upalu srca i/ili povraćanje kiseline, ali se ne ograničavaju samo na njih.

- 35 Što se tiče njihovih odličnih svojstava, spojevi prema izumu su se iznenađujuće pokazali jasno boljim od spojeva poznatih iz stanja tehnike u raznim modelima ispitivanja u kojima se određuju antiulcerogena i antisekretorska svojstva. Zbog tih svojstava, spojevi formule 1 i njihove farmakološki podnošljive soli su izvanredno prikladni za upotrebu u humanoj medicini i veterini, gdje se oni upotrebljavaju posebno za liječenje i/ili profilaksu poremećaja u želucu i/ili crijevima.

- 40 Zbog toga se izum nadalje odnosi na postupak za liječenje sisavaca, posebno ljudi koji pate od bolesti koje se temelje na prekomjernoj kiselosti u želucu i/ili prisutnosti bakterije *Helicobacter*. Postupak uključuje davanje bolesnom pojedincu terapijski učinkovite i farmakološki podnošljive količine jednog ili više spojeva formule 1 i/ili njihovih farmakološki podnošljivih soli.

- 45 Osim toga izum se odnosi na spojeve formule 1 i na njihove farmakološki podnošljive soli koje se upotrebljavaju za liječenje bolesti koje se temelje na prekomjernoj kiselosti u želucu i/ili na prisutnosti bakterije *Helicobacter*.

- 50 Izum također obuhvaća upotrebu spojevi formule 1 i njihovih farmakološki podnošljivih soli za proizvodnju lijekova koji se upotrebljavaju za suzbijanje tih bolesti koje se temelje na prekomjernoj kiselosti u želucu i/ili na prisutnosti bakterije *Helicobacter*.

Izum se nadalje odnosi na lijekove za suzbijanje bakterije *Helicobacter*, koji sadrže jedan ili više spojeva opće formule 1 i/ili njihovih farmakološki podnošljivih soli .

- 55 Od vrsta *Helicobacter* protiv kojih djeluju spojevi formule 1 može se spomenut posebno vrstu *Helicobacter pylori*.

Daljnji predmet izuma su stoga spojevi prema izumu koji se upotrebljavaju za liječenje i/ili profilaksu gore spomenutih bolesti.

- 60 Izum također obuhvaća upotrebu spojeva prema izumu za proizvodnju lijekova koji se upotrebljavaju za liječenje i/ili profilaksu gore spomenutih bolesti.

Izum nadalje također obuhvaća upotrebu spojeva prema izumu za liječenje i/ili profilaksu gore spomenutih bolesti.

Daljnji predmet izuma su lijekovi koji sadrže jedan ili više spojeva formule 1 i/ili njihove farmakološki podnošljive soli.

- 5 Lijekovi se pripremaju postupcima koji su poznati kao takovi i bliski su stručnjaku. Kao lijekovi, farmakološki aktivni spojevi (= aktivni spojevi) prema izumu se oni upotrebljavaju kao takovi, ili ponajprije u kombinaciji s prikladnim farmaceutskim pomoćnim sredstvima ili nosačima u obliku tableta, prevučeni tableta, kapsula, čepića, flastera (npr. kao TTS), emulzija, suspenzija ili otopina, pri čemu sadržaj aktivnog spoja je korisno između 0,1 i 95% i on se, s odgovarajućim izborom pomoćnih sredstava i nosača za dobivanje farmaceutskog oblika za aplikaciju, može točno prilagoditi prema željenom spoju i/ili prema željenom uspostavljanju djelovanja i/ili prema trajanju djelovanja (npr. oblik za usporeno oslobađanje ili enterički oblik).

- 15 Stručnjak na osnovi svog stručnog znanja o pomoćnim tvarima ili nosačima zna koja su sredstva prikladna za željenu farmaceutsku formulaciju. Osim otapala, sredstva za tvorbu gela, osnove za čepiće, pomoćnih sredstava za tablete i drugih nosača aktivnog spoja, mogu se upotrijebiti, na primjer, antioksidanti, disperzanti, emulgatri, sredstva protiv stvaranja pjene, sredstva za korekciju okusa, konzervansi, sredstva za pospješivanje otapanja, bojila ili posebno sredstva za poboljšavanje prodiranja i sredstva za tvorbu kompleksa (npr. ciklodekstrini).

- 20 Aktivni spojevi se mogu dati oralno, parenteralno ili perkutano.

- Općenito, za postizanje željenog rezultata u slučaju oralnog davanja u humanoj medicini se je pokazalo povoljnim davanje aktivnog spoja (spojeva) u dnevnoj dozi od približno 0,01 do približno 20, ponajprije 0,05 do 5, posebno 0,1 do 1,5, mg/kg tjelesne težine, prema potrebi u obliku više, ponajprije 2 do 4 pojedinačne doze. U slučaju parenteralnog liječenja, također ili (posebno u slučaju intravenskog davanja aktivnih spojeva) u pravilu se mogu upotrijebiti niže doze. Stručnjak na osnovi svog stručnog znanja može lako utvrditi optimalnu dozu i način davanja aktivnog spoja koji je potreban za svaki slučaj.

- 30 Ako se spojevi prema izumu i/ili njihove soli žele upotrijebiti za liječenje gore spomenutih bolesti, farmaceutski pripravci mogu također sadržavati jedan ili više farmakološki aktivne sastojke iz drugih farmaceutskih skupina. Primjeri koji se mogu spomenuti jesu: sredstva za umirenje (na primjer iz skupine koju čine benzodiazepini, npr. diazepam), spazmolitici (npr. bietamiverin ili kamilofin), antiholinergici (npr. oksifenciklimin ili fenkarbamid), lokalni anestetici (npr. tetrakain ili prokain), i prema potrebi također enzimi, vitamini ili amino kiseline.

- 35 U tom smislu se može posebno istaknuti kombinaciju spojeva prema izumu s lijekovima koji inhibiraju izlučivanje kiseline, kao što su, na primjer, H₂ blokera (npr. cimetidin, ranitidin) ili inhibitori H⁺/K⁺ ATPaze (npr. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol ili pantoprazol), ili nadalje s antagonistima gastrina, pri čemu se glavno djelovanje povećava iznad čistog zbriranja ili superaditivno i/ili se uklanjaju ili smanjenu sporedni učinci, ili daljnja kombinacija s drugim antibakterijskim aktivnim tvarima (kao što su, na primjer, cefalosporini, tetraciklini, penicilini, makrolidi, nitroimidazoli ili alternativno bizmutove soli) za suzbijanje *Helicobacter pylori*. Antibakterijski aktivne kombinacije komponenata koje se mogu spomenuti jesu, na primjer, mezlocilin, ampicilin, amoksisilin, cefalotien, cefoksitin, cefotaksim, imipenem, gentamicin, amikacin, critromicin, ciprofloksacin, metronidazol, klaritromicin, azitromicin i njihove kombinacije (npr. klaritromicin + metronidazol).

- 45 Imajući u vidu njihovo odlično želučano i intestinalno zaštitno djelovanje, spojevi formule 1 su prikladni za slobodnu ili nepromjenljivu kombinaciju s onim lijekovima (npr. s određenim protu-upalnim lijekovima i anti-reumaticima, kao što su NSAID), za koje se zna da imaju određeno ulcerogeno djelovanje. K tome, spojevi formule 1 su prikladni za slobodnu ili nepromjenljivu kombinaciju s lijekovima koji modificiraju pokretljivost.

- 50 Farmakologija

- Odlično želučano zaštitno djelovanje i djelovanje u smislu inhibicije želučane sekrecije spojeva prema izumu može se pokazati ispitivanjem u modelima pokusa na životinjama. Spojevi prema izumu ispitani u dolje spomenutom modelu imaju brojeve koji odgovaraju brojevima tih spojeva u primjerima.

- 55 Ispitivanje djelovanja u smislu inhibicije sekrecije na perfuziju želuca štakora

U donjoj tablici prikazan je utjecaj spojeva prema izumu nakon intravenskog davanja na sekreciju kiseline stimuliranu s pentagastrinom u perfundiranom želucu štakora in vivo.

60

Tablica A

Br.	Doza ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	inhibicija sekrecije kiseline (%)
1	1	100
2	1	100
3	1	100
4	1	100

Metodologija

5

Abdomen anesteziranih štakora (CD štakori, ženke, 200-250g; 1,5 g/kg i.m. uretan) je otvoren nakon traheotomije pomoću srednje gornje abdominalne incizije i PVC kateter je učvršćen transoralno u ezofagus, a daljnji kateter preko pilorusa, tako da krajevi cjevčica taman strše u želučani lumen. Kateter, koji ide od pilorusa, ide prema van kroz bočni otvor u desnoj abdominalnoj stijenci.

10

Nakon temeljitog ispiranja (pribl. 50-100ml), kroz želudac je trajno puštena topla fiziološka otopina NaCl pri 37°C (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I). pH (pH metar 632, staklena elektroda EA 147; * = 5 mm, Metrohm), i titracijom sa svježe pripremljenom 0,01 N otopinom NaOH na pH 7 (Dosimat 665 Metrohm), izlučena HCl je utvrđena u efluentu skupljenom u svakom slučaju u razmacima po 15 minuta.

15

Želučana sekrecija je stimulirana trajnom perfuzijom 1 $\mu\text{g/kg}$ (= 1,65 ml/h) i. v. pentagastrina (lijeva femoralna vena) približno 30 minuta po završetku operacije (tj. nakon određivanje 2 preliminarne frakcije). Ispitne tvari su date intraduodenalno u 2,5 ml/kg tekućeg volumena 60 minuta nakon početka trajne infuzije pentagastrina.

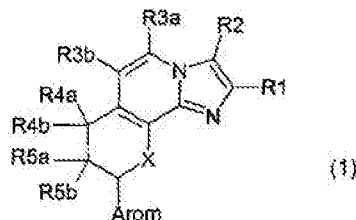
20

Tjelesna temperatura životinja je konstantno održavana pri 37,8-38°C pomoću infracrvenog grijača i toplih jastuka (automatski, kontinuirana kontrola pomoću rektalnih temperaturnih osjetila).

PATENTNI ZAHTJEVI

25

1. Spojevi formule 1

**naznačeni time, da**

30

R1 je vodik, 1-4C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-ciklo-alkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil ili hidroksi-1-4C-alkil,

R2 je vodik, 1-4C-alkil, aril, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil, cijanometil ili R21, gdje

R21 je $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$ ili $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-(\text{CH}_2)_x-\text{NO}_y$, gdje

35

x je cijeli broj od 2 do 6 i y je cijeli broj od 1 do 3,

R3a je vodik, halogen, fluor-1-4C-alkil, 1-4C-alkil, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, karboksil, $-\text{CO}-1-4\text{C-alkoksi}$, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, fluor-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil ili radikal $-\text{CO}-\text{NR}_31\text{R}_32$,

R3b je vodik, halogen, fluor-1-4C-alkil, 1-4C-alkil, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, karboksil, $-\text{CO}-1-4\text{C-alkoksi}$, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-

40

1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, fluor-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil ili radikal $-\text{CO}-\text{NR}_31\text{R}_32$, gdje

R31 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil i

R32 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, ili gdje

R31 i R32 zajedno, uključiv dušikov atom na koji su obadva povezana, su piperidino, piperidino ili morfolino radikal,

45

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a

drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, s okso supstituirani 1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkilkarboniloksi, potpuno ili uglavnom s halogenim supstituirani 1-4C-alkoksi, radikal R41 ili radikal R42, ili gdje

R4a i R4b zajedno predstavljaju 0 (kisik) ili su 1-7C-alkiliden, gdje

R41 je radikal u kojem je hidroksi skupina nastala pod fiziološkim uvjetima, i gdje

R42 je $-O-(CH_2)_m-S(O)_n-R6$, $-S(O)_n-(CH_2)_m-OH$,

$-S(O)_n-(CH_2)_m-O-R6$, $-S(O)_n(CH_2)_m-S(O)_p-R6$, $-O-Alk1-S(O)_n-R6$, $-S(O)_nR6$, $-S(O)_n-Alk1-OH$, $-S(O)_n-Alk1-O-R6$

ili $-S(O)_n-Alk1-S(O)_p-R6$, gdje

R6 je 1-7C-alkil, halo-1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, karboksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi karbonil-1-4C-alkil ili di-1-4C-alkilamino-1-4C-alkil, Ar ili Ar-1-4C-alkil, gdje

Ar je fenil ili supstituirani fenil koji ima jedan, dva ili tri jednaka ili različita supstituenta odabrana iz skupine koju čine 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkil-karbonil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil, di-fluormetoksi, trifluormetoksi, amino, 1-4C-alkoksikarbonil-amino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonilamino i nitro,

Alk1 je 2-7C-alkilen ili 3-4C-alkenilen supstituiran sa supstituentom iz niza koji čine 1-4C-alkil, hidroksil, okso, karboksil, halogen, amino, 1-4C-alkoksikarbonilamino ili fenil,

m je cijeli broj od 2 do 7, n je broj 0, 1 ili 2 i p je broj 0, 1 ili 2,

jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a

drugi je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi, s okso supstituirani 1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-ciklo-alkil-1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi-1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkilkarboniloksi, potpuno ili uglavnom s halogenim supstituirani 1-4C-alkoksi, radikal R51, radikal R52 ili radikal R53, ili gdje

R5a i R5b zajedno predstavljaju 0 (kisik) ili su 1-7C-alkiliden, gdje

R51 je radikal u kojem je hidroksi skupina nastala pod fiziološkim uvjetima,

R52 je $-O-(CH_2)_q-S(O)_r-R7$, $-S(O)_r-(CH_2)_q-OH$, $-S(O)_r-(CH_2)_q-O-R7$, $-S(O)_r-(CH_2)_q-S(O)_t-R7$, $-O-Alk2-S(O)_r-R7$, $-S(O)_r-R7$, $-S(O)_r-Alk2-OH$, $-S(O)_r-Alk2-O-R7$ ili $-S(O)_r-Alk2-S(O)_t-R7$, gdje

R7 je 1-7C-alkil, halo-1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, karboksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi karbonil-1-4C-alkil ili di-1-4C-alkilamino-1-4C-alkil, Ar ili Ar-1-4C-alkil, gdje

Ar je fenil ili supstituirani fenil koji ima jedan, dva ili tri jednaka ili različita supstituenta odabrana iz skupine koju čine 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkil-karbonil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil, di-fluormetoksi, trifluormetoksi, amino, 1-4C-alkoksikarbonil-amino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonilamino i nitro,

Alk2 je 2-7C-alkilen ili 3-4C-alkenilen supstituiran sa supstituentom iz niza koji čine 1-4C-alkil, hidroksil, okso, karboksil, halogen, amino, 1-4C-alkoksikarbonil-amino ili fenil,

q je cijeli broj od 2 do 7, r je broj 0, 1 ili 2 i t je broj 0, 1 ili 2, i gdje

R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-NO_y$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 6 i y je cijeli broj od 1 do 3, ili gdje

jedan od supstituenata R4a i R4b s jedne strane i jedan od supstituenata R5a i R5b s druge strane je u svakom slučaju vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a ostali supstituenti u svakom slučaju zajedno

tvore 1-4C-alkilenedioksi radikal, koji je po želji potpuno ili djelomično supstituiran s halogenim,

Arom je mono- ili biciklički aromatski radikal supstituiran s R8, R9, R10 i R11, koji je odabran iz skupine koju čine fenil, naftil, pirolil, pirazolil, imidazolil, 1,2,3-triazolil, indolil, benzimidazolil, furanil (fural), benzofuranil (benzofural), tiofenil(tienil), benzotiofenil (benzotienil), tiazolil, izoksazolil, piridinil, pirimidinil, kinolinil i izokinolinil, gdje

R8 je vodik, 1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 2-4C-alkeniloksi, 1-4C-alkilkarbonil, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, karboksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-karbonil-1-4C-alkil, halogen, hidroksil, aril, aril-1-4C-alkil, ariloksi, aril-1-4C-alkoksi, trifluormetil, nitro, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, 1-4C-alkilkarbonil-amino, 1-4C-alkoksikarbonilamino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonilamino ili sulfonil,

R9 je vodik, 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-karbonil, halogen, trifluormetil ili hidroksil,

R10 je vodik, 1-4C-alkil ili halogen i

R11 je vodik, 1-4C-alkil ili halogen, gdje

aril je fenil ili supstituirani fenil koji ima jedan, dva ili tri jednaka ili različita supstituenta odabrana iz skupine koju čine 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil, nitro, trifluormetoksi, hidroksil i cijano,

X je O (kisik) ili NH, i njihove soli, pod uvjetom da

R2 ima značenje R21 ili jedan od R5a i R5b ima značenje R53, ili

R2 ima značenje R21, a jedan od R5a i R5b ima značenje R53.

2. Spojevi formule 1 prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da u njima

R2 je vodik, 1-4C-alkil, aril, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil ili cijanometil,

jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, 1-7C-alkil, 2-7C-alkenil, fenil ili phen-1-4C-alkil, a

drugi je radikal R53, i gdje

R1, R3a, R3b, R4a, R4b, Arom i X imaju značenjanavedena u zahtjevu 1, i njihove soli.

3. Spojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da u njima

R2 je vodik, 1-4C-alkil, aril, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil ili cijanometil,

jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, a drugi je radikal R53, i

R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-NO_y$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, i njihove soli.

4. Spojevi formule 1 prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da u njima

R1 je vodik, 1-4C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 2-4C-alkinil ili fluor-1-4C-alkil,

R2 je vodik, 1-4Oalkil, aril, hidroksi-1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil ili R21, gdje

R21 je $-CH_2-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$ ili $-CH_2-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 6 i

y je cijeli broj od 1 do 3,

R3a je vodik,

R3b je vodik, halogen, 1-4C-alkil ili radikal $-CO-NR_3$, gdje

R31 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil i

R32 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, ili gdje

R31 i R32 zajedno, uključiv dušikov atom na koji su obadva povezani, predstavljaju piroolidino, piperidino ili morfolino radikal,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik ili 1-4C-alkil, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, s okso supstituirani 1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-ciklo-alkil-1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, ili gdje

R4a i R4b zajedno predstavljaju O (kisik), jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik ili 1-4C-alkil, a drugi je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi, s okso supstituirani 1-4C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-ciklo-alkil-1-4C-alkoksi,

hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, ili radikal R53, ili gdje

R5a i R5b zajedno predstavljaju O (kisik), gdje R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-NO_y$,

$-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-NO_y$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje x je cijeli broj od 2 do 6 i y je cijeli broj od 1 do 3,

Arom je mono- ili biciklic aromatski radikal supstituiran s R8, R9, RIO i R11, koji je odabran iz skupine koju čine

fenil, furanil (fural) i tiofenil (tienil), gdje

R8 je vodik, 1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkilkarbonil, karboksil, 1-4C-alkoksi-karbonil, halogen, hidroksil, trifluorometil, 1-4C-alkil-karbonilamino, 1-4C-alkoksikarbonilamino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi

karbonilamino ili sulfonil,

R9 je vodik, 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-karbonil, halogen, trifluorometil ili hidroksil,

R10 je vodik i

R11 je vodik,

X je O (kisik) ili NH, i njihove soli, pod uvjetom da

R2 ima značenje R21 ili jedan od R5a i R5b ima značenje R53 ili

R2 ima značenje R21, a jedan od R5a i R5b ima značenje R53.

5. Spojevi formule 1 prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da u njima

R1 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil,

R2 je vodik, 1-4C-alkil, fenil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen ili R21, gdje

R21 je $-CH_2-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$ ili $-CH_2-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4 i

y je cijeli broj od 1 do 3,

R3a je vodik,

R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi, ili gdje

R4a i R4b zajedno predstavljaju O (kisik),

jedan od supstituenata R5a i R5b je vodik, a drugi je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili radikal R53, gdje

R53 je $-O-C(O)-CH_2-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-O-(CH_2)_x-NO_y$, $-O-C(O)-C_6H_4-CH_2-NO_y$ ili $-O-C_2H_4-(CH_2)_x-NO_y$,

gdje

x je cijeli broj od 2 do 4 i

y je cijeli broj od 1 do 3,

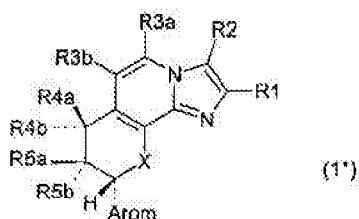
Arom je fenil, furanil (fural) ili tiofenil (tienil),

X je O (kisik) ili NH, i njihove soli, pod uvjetom da

R2 ima značenje R21 ili jedan od R5a i R5b ima značenje R53, ili

R2 ima značenje R21, a jedan od R5a i R5b ima značenje R53.

6. Spojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da imaju opću formulu 1*,



u kojoj

R1 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil,

R2 je vodik, 1-4C-alkil, fenil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen ili R21, gdje

R21 je $-\text{CH}_2\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-NO}_y$ ili $-\text{CH}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-NO}_y$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4 i y je cijeli broj od 1 do 3,

R3a je vodik,

R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je hidroksil, 1-4C-alkoksi, hidroksi-1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi,

R5a je vodik, hidroksil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi ili radikal R53, gdje

R53 je $-\text{O-C(O)-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-NO}_y$, $-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-NO}_y$, $-\text{O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-NO}_y$ ili $-\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-NO}_y$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4 i

y je cijeli broj od 1 do 3,

R5b je vodik,

Arom je fenil, furanil (fural) ili tiofenil (tienil),

X je O (kisik) ili NH, i njihove soli, pod uvjetom da

R2 ima značenje R21 ili R5a ima značenje R53 ili

R2 ima značenje R21, a R5a ima značenje R53.

7. Spojevi prema zahtjevu 4 ili 5 ili 6, **naznačeni time**, da u njima

R53 je $-\text{O-C(O)-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-NO}_y$, $-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-NO}_y$ ili $-\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-NO}_y$.

8. Spojevi prema zahtjevu 1 ili 2 ili 3 ili 4 ili 5 ili 6 ili 7, **naznačeni time**, da u njima skupina $-\text{NO}_y$ je $-\text{O-NO}_2$.

9. Spojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da imaju formulu 1* prema zahtjevu 6, u kojoj R1 je metil,

R2 je vodik, metil, ili klor, R3a je vodik, R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je hidroksil, metoksi, etoksi, hidroksietoksi, metoksietoksi ili metoksietoksietoksi,

R5a je radikal R53, gdje R53 je $-\text{O-C(O)-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$,

$-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$, $-\text{O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-O-NO}_2$ ili $-\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4, R5b je vodik, Arom je fenilni radikal i X je O (kisik) ili NH, i njihove soli.

10. Spojevi prema zahtjevu 9, **naznačeni time**, da R53 je $-\text{O-C(O)-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$, $-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$ ili $-\text{O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-O-NO}_2$.

11. Spojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da oni imaju formulu 1* prema zahtjevu 6, u kojoj

R1 je metil,

R2 je vodik, metil, ili klor,

R3a je vodik,

R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je metoksietoksi,

R5a je radikal R53, gdje

R53 je $-\text{O-C(O)-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$ ili $-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4,

R5b je vodik,

Arom je fenilni radikal i

X je O (kisik) ili NH, i njihove soli.

12. Spojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da oni imaju formulu 1* prema zahtjevu 6, u kojoj

R1 je 1-4C-alkil,

R2 je 1-4C-alkil,

R3a je vodik,

R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi,

R5a je radikal R53, gdje

R53 je $-\text{O-C(O)-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$, $-\text{O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-O-NO}_2$ ili $-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4,

R5b je vodik,

Arom je fenilni radikal i

X je O (kisik) ili NH, i njihove soli.

13. Spojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da oni imaju formulu 1* prema zahtjevu 6, u kojoj

R1 je 1-4C-alkil, R2 je 1-4C-alkil, R3a je vodik, R3b je vodik,

jedan od supstituenata R4a i R4b je vodik, a drugi je 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi,

R5a je radikal R53, gdje

R53 je $-\text{O-C(O)-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$ ili

$-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-NO}_2$, gdje

x je cijeli broj od 2 do 4,

R5b je vodik,

Arom je fenilni radikal i

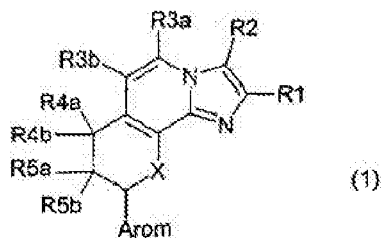
X je O (kisik) ili NH, i njihove soli.

14. Lijek, **naznačen time**, da on sadrži spoj prema zahtjevu 1 i/ili njegovu farmakološki podnošljivu sol zajedno s uobičajenim farmaceutskim pomoćnim tvarima i/ili nosačima.
- 5 15. Upotreba spojeva prema zahtjevu 1 i njihovih farmakološki podnošljivih soli, **naznačena time**, da se oni koriste za prevenciju i liječenje gastrointestinalnih bolesti.

SAŽETAK

10

Izum se odnosi na nitrozatirane imidazopiridine određene formule (I),



- 15 u kojoj supstituenti i simboli imaju značenja navedena u opisu. Ovi spojevi imaju svojstvo inhibicije želučane sekrecije i protu-upalna i antibakterijska svojstva.