

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.03.2001**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.03.2000**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/00106695**  
(33) Země priority: **EP**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.01.2003**  
(Věstník č. 1/2003)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP01/03514**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/072756**

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 3194**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 491/14**

**C 07 D 471/14**

**A 61 K 31/435**

**A 61 K 31/4164**

**A 61 P 1/04**

/(C 07 D 491/14, C 07 D 311:00, C 07 D  
221:00, C 07 D 235:00, C 07 D 471/14, C 07  
D 235:00, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:

**ALTANA PHARMA AG, Konstanz, DE;**

(72) Původce:

**Senn-Bilfinger Jörg, Konstanz, DE;**

**Buhr Wilm, Konstanz, DE;**

**Simon Wolfgang-Alexander, Konstanz, DE;**

**Postius Stefan, Konstanz, DE;**

**Huber Reinhard, Allensbach, DE;**

**Kromer Wolfgang, Konstanz, DE;**

(74) Zástupce:

**Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Prekursory imidazopyridinových derivátů**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce 1, kde R<sub>1</sub> je alkyl, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> je alkyl nebo halogen, jsou vhodné k prevenci a léčbě gastrointestinálních onemocnění.

CZ 2002 - 3194 A3

## Prekursory imidazopyridinových derivátů

### Oblast techniky

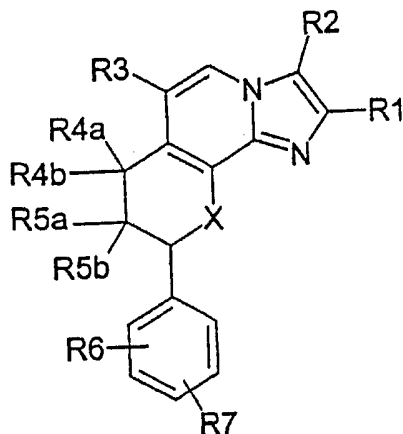
Vynález se týká nových sloučenin, které se používají ve farmaceutickém průmyslu jako aktivní sloučeniny k výrobě léčiv.

### Dosavadní stav techniky

Patent US 4 468 400 popisuje tricyklické imidazo[1,2-a]pyridiny s různými kruhovými systémy, spojenými do imidazopyridinové základní struktury, které by mohly být vhodné k léčbě peptických vředů. Mezinárodní patentová přihláška WO 95/27714 předkládá určité substituované tricyklické imidazo[1,2-a]pyridiny, o kterých se uvádí, že zvratně, reversibilně inhibují sekreci žaludeční kyseliny a hodí se k prevenci a k léčbě zánětlivých gastrointestinálních onemocnění. Mezinárodní patentová přihláška WO 98/42707 předkládá tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthydriny, které budou vhodné k prevenci a léčbě gastrointestinálních onemocnění. WO 98/54188 popisuje spojené dihydropyrany, které mají být vhodné k léčbě poruch peptického vředu. V German Offenlegungsschrift 43 08 095 jsou uvedené některé precursorové deriváty farmaceuticky aktivních činidel s hydroxylovými skupinami.

### Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin o vzorci 1



(1)

kde

R1 je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl,

R2 je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, halogen, C<sub>2-4</sub>alkenyl nebo C<sub>2-4</sub>alkynyl,

R3 je vodíkový atom, halogen, trifluoromethyl, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl, C<sub>2-4</sub>alkynyl, karboxyl, -CO-C<sub>1-4</sub>alkoxyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, fluor-C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo radikál -CO-NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>,

jeden ze substituentů R4a a R4b je vodíkový atom a druhý je hydroxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkylkarbonyloxyskupina nebo radikál R4', nebo jsou R4a a R4b dohromady kyslíkový atom,

kde R4' je radikál, z něhož se za fyziologických podmínek vytváří hydroxylová skupina,

jeden ze substituentů R5a a R5b je vodíkový atom a druhý je vodíkový atom, hydroxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkylkarbonyloxyskupina nebo radikál R5', nebo jsou R5a a R5b dohromady kyslíkový atom,

kde R5' je radikál, z něhož se za fyziologických podmínek vytváří hydroxylová skupina,

kde

jeden ze substituentů R4a a R4b musí být R4' a/nebo jeden ze substituentů R5a a R5b musí být R5',

R6 je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl,  
C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina,  
C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina nebo  
trifluormethyl,

R7 je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxyl a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

příčemž

R3a je vodíkový atom, C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-  
-C<sub>1-4</sub>alkyl a

R3b je vodíkový atom, C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-  
-C<sub>1-4</sub>alkyl, nebo

R3a a R3b společně, včetně dusíkového atomu, na který jsou vázány,  
vytvářejí pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový radikál,  
a jejich solí.

C<sub>1-4</sub>alkyl představuje alkylové radikály s rovným nebo rozvětveným  
řetězcem, mající 1 až 4 uhlíkové atomy. Příklady, které lze zmínit, jsou  
butylový radikál, isobutylový radikál, sekundární butylový radikál,  
terciární butylový radikál, propylový radikál, isopropylový radikál,  
ethylový radikál a metylový radikál.


Hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl představuje výše uvedené C<sub>1-4</sub>alkylové radikály,  
které jsou substituované hydroxylovou skupinou. Příklady, které lze  
zmínit, představují hydroxymetylový radikál, 2-hydroxyethylový radikál  
a 3-hydroxypropylový radikál.

Halogenem je ve smyslu vynálezu myšlen brom, chlor nebo fluor.

C<sub>2-4</sub>alkenyl představuje alkenylové radikály s rovným nebo  
rozvětveným řetězcem, mající 2 až 4 uhlíkové atomy. Příklady, které lze  
zmínit, jsou 2-butenylový radikál, 3-butenylový radikál, 1-propenylový  
radikál a 2-propenylový radikál (allylový radikál).

příčemž

X značí atom kyslíku nebo síry,

 značí karboxyskupinu, thiokarboxyskupinu, sulfoxylovou skupinu, sulfonylovou skupinu, skupinu  $-P(O)-O-R^5$  nebo  $-P(S)-O-R^5$ ,

Q může značit přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkenyloxylovou skupinu, alkinyloxylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, cykloalkoxylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo přes dusík připojenou cyklickou aminoskupinu, které jsou popřípadě substituované,

$R^5$  značí alkylovou skupinu,

$R^6$  značí vodíkový atom, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylalkoxylovou skupinu, alkylthioskupinu, cykloalkylthioskupinu, arylthioskupinu nebo heteroarylthioskupinu,

$R^7$  značí alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

$R^6$  a  $R^7$  značí společně s atomy, na které jsou váza-

$C_{1-4}$ alkoxy- $C_{1-4}$ alkoxyl představuje jeden z výše uvedených alkoxylových  $C_{1-4}$ alkoxylových radikálů, který je substituovaný dalším  $C_{1-4}$ alkoxylovým radikálem. Příklady, které lze zmínit, jsou 2-(methoxy)ethoxylový radikál ( $CH_3-O-CH_2-CH_2-O-$ ) a 2-(ethoxy)ethoxylový radikál ( $CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$ ).

$C_{1-4}$ alkylkarbonyl představuje radikál, který kromě karbonylové skupiny obsahuje jeden z výše uvedených  $C_{1-4}$ alkylových radikálů. Příkladem, který lze zmínit, je acetylový radikál.

$C_{1-4}$ alkylkarbonyloxyskupina představuje  $C_{1-4}$ alkylkarbonylovou skupinu, která je vázána na kyslíkový atom. Příkladem, který lze zmínit, je acetoxyllový radikál ( $CH_3CO-O-$ ).

$C_{1-7}$ alkyliden představuje jeden z výše uvedených  $C_{1-7}$ alkylových radikálů, ovšem vázaný dvojnou vazbou. Příklady, které lze zmínit, jsou isopropylidenový radikál ( $(CH_3)_2C=$ ) a zejména methylenový radikál ( $H_2C=$ ).

Radikálem, z něhož se za fyziologických podmínek vytváří hydroxylová skupina, se rozumí radikál  $-OR'$ , od něhož se skupina  $R'$  hydrolyticky oddělí v lidském nebo zvířecím těle za vzniku radikálu  $-OH$  a netoxické sloučeniny  $R'OH$ . Radikál  $R'$  může být tedy označen jako hydroxyprotektivní skupina, nebo jako radikál prekursoru (prodrug radical). Tyto hydroxyprotektivní skupiny nebo radikály prekursoru léčiva jsou známé, kromě jiného, z patentových přihlášek a patentů DE 4308095, WO 95/14016, EP 694547, WO 95/11884, WO 94/05282 a US 5 432 183. Například mohou být zmíněny radikály  $R'$ , mající obecnou strukturu  $-C(O)R$ ,  $-C(O)NRaRb$ ,  $-P(O)ORaORb$  nebo  $-S(O)_2OR$ , kde  $R$ ,  $Ra$  a  $Rb$  jsou jakékoli žádoucí organické radikály nebo volitelně vodíkový atom. V jednom ztělesnění vynálezu mají  $R4'$  a  $R5'$  běžnou

hydroxyprotektivní skupinu R', která může mít například jednu ze struktur -CRaRb-, -CRa(ORb)-, -C(ORa)(ORb)- nebo -P(O)OR-.

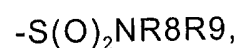
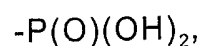
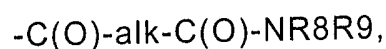
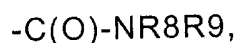
C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl představuje karbonylovou skupinu, k níž je navázán jeden z výše uvedených C<sub>1-4</sub>alkoxylových radikálů. Příklady, které lze zmínit, jsou methoxykarbonylový radikál (CH<sub>3</sub>O-C(O)-) a ethoxykarbonylový radikál (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C(O)-).

C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminový radikál představuje aminový radikál, který je substituovaný jedním z výše uvedených C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylových radikálů. Příklady, které lze zmínit, jsou ethoxykarbonylaminový radikál a methoxykarbonylaminový radikál.

C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl představuje karbonylovou skupinu, na níž je navázán jeden z výše uvedených C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxylových radikálů. Příklady, které lze zmínit, jsou 2-(methoxy)ethoxykarbonylový radikál (CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-) a 2-(ethoxy)ethoxykarbonylový radikál (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-).

C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminový radikál představuje aminový radikál, který je substituovaný jedním z výše uvedených C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylových radikálů. Příklady, které lze zmínit, jsou 2-(methoxy)ethoxykarbonylaminový radikál a 2-(ethoxy)ethoxykarbonylaminový radikál.

Radikály R', které je třeba zmínit v kontextu tohoto vynálezu, jsou skupiny, zvýrazněné jako příklady:



- C(O)-R8,
- C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>R10R11,
- C(O)-OR8,
- C(O)-alk-C(O)-R8,
- C(O)-alk-C(O)-OR8,
- C(O)-C(O)-R8,
- C(O)-C(O)-OR8, a
- CH<sub>2</sub>-OR8,

kde

alk je C<sub>1-7</sub>alkylen,

R8 je vodíkový atom, C<sub>1-10</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkyl substituovaný halogenem, karboxylem, hydroxylem, sulfoskupinou (-SO<sub>3</sub>H), sulfamoylovou skupinou (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), karbamoylovou skupinou (-CONH<sub>2</sub>), C<sub>1-4</sub>alkoxylem nebo C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylem,

R9 je vodíkový atom nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,

R10 je vodíkový atom, halogen, nitroskupina, C<sub>1-4</sub>akyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina,

C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina nebo trifluormethyl a

R11 je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxyskupina.

C<sub>1-7</sub>alkylen představuje C<sub>1-7</sub>alkylenové radikály s rovným nebo rozvětveným řetězcem, například methylenový radikál (-CH<sub>2</sub>-), ethylenový radikál (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), trimetylenový radikál (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), tetrametylenový radikál (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1,2-dimethylethylenový radikál [-CH-(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-], 1,1-dimethylethylenový radikál [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-], 2,2-dimethylethylenový radikál [-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-], isopropylidenový radikál [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-], 1-methylethylenový radikál [-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-], pentametylenový radikál (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), hexametylenový radikál (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) a heptametylenový radikál (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).



$C_{1-10}$ alkyl představuje v pojetí předkládaného vynálezu alkylové radikály s rovným, rozvětveným nebo cyklicky uspořádaným řetězcem, mající 1 až 10 atomů uhlíku. Příklady, které je třeba zmínit, představují menthylový radikál, neomenthylový radikál, isomenthylový radikál, neoisomenthylový radikál, oktylový radikál, isooktylový radikál (6-methylheptylový radikál), heptylový radikál, isoheptylový radikál (5-methylhexylový radikál), hexylový radikál, isohexylový radikál (4-methylpentylový radikál), neohexylový radikál (3,3-dimethylbutylový radikál), pentylový radikál, isopentylový radikál (3-methylbutylový radikál), neopentylový radikál (2,2-dimethylpropylový radikál), butylový radikál, isobutylový radikál, sekundární butylový radikál, terciární butylový radikál, propylový radikál, isopropylový radikál, ethylový radikál a metylový radikál.

V této souvislosti jsou radikály  $R'$ , které je třeba zmínit jako zvláště zdůraznitelné příklady, skupiny  $-C(O)-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)-N(C_2H_5)_2$ ,  $-C(O)-NHC_2H_5$ ,  $-C(O)-CH_2-CH_2NH_2$ ,  $-C(O)-(CH_2)_3NH_2$ ,  $-C(O)-C(CH_3)_2NH_2$ ,  $-C(O)-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)C_2H_5$ ,  $-C(O)-(CH_2)_6C(O)N(CH_3)CH_2CH_2SO_3H$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)-H$ ,  $-C(O)-C(CH_3)_3$ ,  $-C(O)-CH_2CH_2COOH$ ,  $-C(O)-CH_3$ ,  $-C(O)-C_2H_5$ ,  $-C(O)-C_6H_5$ ,  $-C(O)-C_6H_4-4-NO_2$ ,  $-C(O)-C_6H_4-3-NO_2$ ,  $-C(O)-C_6H_4-4-OCH_3$ ,  $-C(O)-C_6H_4-4-C(O)-OCH_3$ ,  $-C(O)-OCH_3$ ,  $-C(O)-O$ -menthyl,  $-C(O)-CH_2-C(O)-OCH_3$ ,  $-C(O)-CH_2CH_2-C(O)-OCH_3$ ,  $-C(O)-C(O)-OCH_3$ ,  $-C(O)-C(O)-OC_2H_5$  a  $-CH_2OCH(CH_3)_2$ , nebo (pokud  $R_4'$  a  $R_5'$  mají běžnou hydroxyprotektivní skupinu) skupiny  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-P(O)(OH)-$  a  $-CH[C(CH_3)_3]-$ .

Možnými solemi sloučenin o vzorci 1, v závislosti na substituci, jsou zvláště veškeré kyselé adiční sole. Zvláště je třeba zmínit farmakologicky přijatelné, tolerovatelné, sole anorganických a organických kyselin, běžně používané ve farmacii. Vhodnými jsou vodou rozpustné a vodou nerozpustné kyselé adiční sole se kyselinami, jako

jsou například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, dusičná, sírová, octová, citronová, D-glukonová, benzoová, 2-(4-hydroxybenzoyl)- benzoová, máselná, sulfosalicylová, maleinová, laurová, jablečná, fumarová, jantarová, šťavelová, vinná, embonová, stearová, toluensulfonová, methansulfonová, nebo 3-hydroxy-2-naftoová, přičemž kyseliny se při přípravě sole používají, v závislosti na tom, zda se jedná o jednosytnou nebo vícesytnou kyselinu a v závislosti na tom, jaká sůl je požadována, v ekvimolárním nebo v odlišném kvantitativním poměru.

Farmakologicky nepřijatelné sole, které mohou být prvotně získány jako produkty výrobního postupu, například při výrobě sloučenin podle vynálezu v průmyslovém měřítku, jsou přeměňovány na farmaceuticky přijatelné sole způsoby, které jsou odborníkům v oboru známé.

Podle znalostí odborníků mohou sloučeniny podle vynálezu, stejně jako jejich sole, obsahovat (například pokud jsou izolovány v krystalické formě) různá množství rozpouštědel. Proto jsou do rozsahu vynálezu zahrnuty i veškeré solváty a zejména veškeré hydráty sloučenin o vzorci 1, stejně jako veškeré solváty a zejména veškeré hydráty solí sloučenin o vzorci 1.

Sloučeniny o vzorci 1 mají alespoň dvě chirální centra. Vynález se týká všech případných stereoisomerů v jakémkoli žádoucím poměru smísení jednoho s dalším, včetně čistých enantiomerů, které jsou upřednostňovaným předmětem vynálezu.

Jedním ztělesněním (ztělesněním a) tohoto vynálezu jsou sloučeniny o vzorci 1, kde R<sub>3</sub> je vodíkový atom.

Dalším ztělesněním (ztělesněním b) tohoto vynálezu jsou sloučeniny o vzorci 1, kde R3 je halogen.

Dalším ztělesněním (ztělesněním c) tohoto vynálezu jsou sloučeniny o vzorci 1, kde R3 je karboxyl,  $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$ , hydroxy- $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ , fluor- $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ , nebo radikál  $-\text{CO}-\text{NR}_3\text{aR}_3\text{b}$ .

Upřednostňovaným radikálem R1 je například methylový radikál.

Upřednostňovanými radikály R2 jsou například hydroxymethylový radikál a zejména methylový radikál.

R3 je v kontextu předkládaného vynálezu s výhodou vodíkový atom, halogen, karboxyl,  $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$ , hydroxy- $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ , fluor- $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$  nebo radikál  $-\text{CO}-\text{NR}_3\text{aR}_3\text{b}$ .

V kontextu předkládaného vynálezu jsou zvláště třeba zmínit sloučeniny o vzorci 1, kde

R1 je  $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ ,

R2 je  $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$  nebo hydroxy- $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ ,

R3 je je vodíkový atom, halogen, karboxyl,  $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$ , hydroxy- $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ , fluor- $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$  nebo radikál  $-\text{CO}-\text{NR}_3\text{aR}_3\text{b}$ ,

jeden ze substituentů R4a a R4b je vodíkový atom a druhý je hydroxyl,  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}-\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$  nebo radikál OR', nebo jsou R4a a R4b dohromady kyslíkový atom,

jeden ze substituentů R5a a R5b je vodíkový atom a druhý je vodíkový atom, hydroxyl,  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}-\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$  nebo radikál  $-\text{OR}'$ , nebo jsou R5a a R5b dohromady kyslíkový atom,

nebo kde jeden ze substituentů R4a a R4b musí být -OR' a/nebo jeden ze substituentů R5a a R5b musí být -OR',

R6 je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina nebo trifluormethyl,

R7 je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxyl a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

příčemž

R3a je vodíkový atom, C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl a

R3b je vodíkový atom, C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, nebo

R3a a R3b společně, včetně dusíkového atomu, na který jsou vázány, vytvářejí pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový radikál,

a kde

R' se zvolí ze skupiny, sestávající z

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

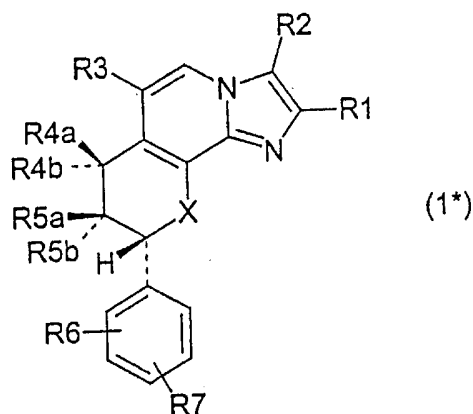
-CH<sub>2</sub>-OR<sub>8</sub>,

kde

alk je C<sub>1-7</sub>alkylen,

- R8 je vodíkový atom,  $C_{1-10}$ alkyl nebo  $C_{1-4}$ alkyl substituovaný halogenem, karboxylem, hydroxylem, sulfoskupinou ( $-SO_3H$ ), sulfamoylovou skupinou ( $-SO_2NH_2$ ), karbamoylovou skupinou ( $-CONH_2$ ),  $C_{1-4}$ alkoxylem nebo  $C_{1-4}$ alkoxykarbonylem,
- R9 je vodíkový atom nebo  $C_{1-4}$ alkyl,
- R10 je vodíkový atom, halogen, nitroskupina,  $C_{1-4}$ akyl,  $C_{1-4}$ alkoxyl,  $C_{1-4}$ alkoxykarbonyl,  $C_{1-4}$ alkoxykarbonylaminoskupina,  $C_{1-4}$ alkoxy- $C_{1-4}$ alkoxykarbonylaminoskupina nebo trifluormethyl a
- R11 je vodíkový atom, halogen,  $C_{1-4}$ alkyl nebo  $C_{1-4}$ alkoxyskupina, a sole takových sloučenin.

Sloučeniny podle vynálezu, které je třeba zdůraznit, jsou ty o vzorci 1\*,



kde

- R1 je  $C_{1-4}$ akyl,
- R2 je  $C_{1-4}$ akyl,
- R3 je vodíkový atom, chlor, fluor, hydroxymethyl, difluormethoxymethyl nebo radikál  $-CO-NR_3aR_3b$ ,
- jeden ze substituentů R4a a R4b je vodíkový atom a druhý je hydroxyl,  $C_{1-4}$ alkoxyl,  $C_{1-4}$ alkoxy- $C_{1-4}$ alkoxyl nebo radikál  $-OR'$ , nebo jsou R4a a R4b dohromady kyslíkový atom,
- jeden ze substituentů R5a a R5b je vodíkový atom a druhý je hydroxyl,  $C_{1-4}$ alkoxyl,  $C_{1-4}$ alkoxy- $C_{1-4}$ alkoxyl nebo radikál  $OR'$ , nebo jsou R5a a R5b dohromady kyslíkový atom,

kde jeden ze substituentů R4a a R4b musí být -OR' a/nebo jeden ze substituentů R5a a R5b musí být -OR',

R6 je vodíkový atom,

R7 je vodíkový atom a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

příčemž

R3a je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl a

R3b je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl,

a kde

R' se zvolí ze skupiny, sestávající z

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

kde

alk je C<sub>1-7</sub>alkylen,

R<sub>8</sub> je vodíkový atom, C<sub>1-10</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkyl substituovaný karboxylem nebo sulfoskupinou (-SO<sub>3</sub>H),

R<sub>9</sub> je vodíkový atom nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,

R<sub>10</sub> je vodíkový atom, halogen, nitroskupina, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina,

C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina nebo trifluormethyl a

R<sub>11</sub> je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxyskupina,

a sole takových sloučenin.

Sloučeniny podle vynálezu, které je třeba zvláště zdůraznit, jsou takové sloučeniny o vzorci 1\*, kde

R1 je methyl,

R2 je methyl,

R3 je vodíkový atom, chlor, fluor, hydroxymethyl,  
difluormethoxymethyl nebo radikál -CO-NR3aR3b,

jeden ze substituentů R4a a R4b je vodíkový atom a druhý je C<sub>1-4</sub>alkoxyl  
nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxyl,

jeden ze substituentů R5a a R5b je vodíkový atom a druhý je  
radikál -OR',

R6 je vodíkový atom,

R7 je vodíkový atom a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

příčemž

R3a je vodíkový atom, methyl, ethyl, propyl, 2-hydroxyethyl nebo  
2-methoxyethyl a

R3b je vodíkový atom, methyl nebo ethyl,

a kde

R' se zvolí ze skupiny, sestávající z

-C(O)-NR8R9,

-C(O)-alk-NR8R9,

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

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

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

-C(O)-R8,

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

-C(O)-OR8,

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

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

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

kde

alk je C<sub>1-7</sub>alkylen,

R8 je vodíkový atom, C<sub>1-10</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkyl substituovaný karboxylem nebo sulfoskupinou (-SO<sub>3</sub>H),

R9 je vodíkový atom nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,

R10 je vodíkový atom, halogen, nitroskupina, C<sub>1-4</sub>akyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl nebo trifluormethyl a

R11 je vodíkový atom nebo halogen,  
a sole takových sloučenin.

Sole o vzorci 1\*, které je třeba zdůraznit jako příklady, jsou ty, u nichž R' je -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-H, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -C(O)-CH<sub>3</sub>, -C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-NO<sub>2</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-O-menthyl, -C(O)-CH<sub>2</sub>-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> a -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Upřednostňovanými sloučeninami podle vynálezu jsou ty sloučeniny o vzorci 1\*, kde

R1 je methyl,

R2 je methyl,

R3 je vodíkový atom, chlor, fluor, hydroxymethyl, difluormethoxymethyl, nebo radikál -CO-NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>,

jeden ze substituentů R<sub>4a</sub> a R<sub>4b</sub> je vodíkový atom a druhý je C<sub>1-4</sub>alkoxyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxy,

R<sub>5a</sub> je radikál -OR',

R<sub>5b</sub> je vodíkový atom,

R<sub>6</sub> je vodíkový atom,



R7 je vodíkový atom a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,  
příčemž

R3a je vodíkový atom, methyl, ethyl, propyl, 2-hydroxyethyl nebo  
2-methoxyethyl a

R3b je vodíkový atom, methyl nebo ethyl,  
a kde

R' se zvolí ze skupiny, sestávající z

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

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

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

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

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

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

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

kde

alk je C<sub>1-4</sub>alkylen,

R<sub>8</sub> je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo menthyl,

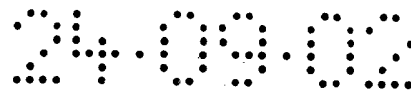
R<sub>9</sub> je vodíkový atom nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,

R<sub>10</sub> je vodíkový atom, halogen, nitroskupina, C<sub>1-4</sub>akyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl,  
C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl nebo trifluormethyl a

R<sub>11</sub> je vodíkový atom nebo halogen,  
a sole takových sloučenin.

V níže uvedených příkladech byla absolutní konfigurace "R" pro  
obě polohy 8 a 9 určena takovým sloučeninám o vzorci 1\*, kde R<sub>5a</sub> je  
radikál -OR' a R<sub>5b</sub> je vodíkový atom.

Upřednostňovanými sloučeninami ztělesnění a podle vynálezu  
jsou takové sloučeniny o vzorci 1\*, kde R<sub>3</sub> je vodík.



Upřednostňovanými sloučeninami ztělesnění b podle vynálezu jsou takové sloučeniny o vzorci 1\*, kde R3 je chlor nebo fluor.

Upřednostňovanými sloučeninami ztělesnění c podle vynálezu jsou takové sloučeniny o vzorci 1\*, kde R3 je hydroxymethyl, difluormethoxymethyl nebo radikál -CO-NR3aR3b..

Následující příkladně upřednostňované sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být uvedeny svými skutečnými názvy pomocí obecného vzorce 1\*, kde R1 je methyl, R2 je methyl, R5b je vodíkový atom, R6 je vodíkový atom a R7 je vodíkový atom a pomocí substituentů pro R3, R4a, R4b, R5a a X, odpovídajících údajům v Tabulce 1 viz níže, kde Ph znamená fenyl:

**Tabulka 1**

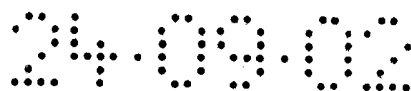
R3	R4a	R4b	R5a	X
H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	NH
H	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	NH
H	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	NH
H	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	NH
H	H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

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

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

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

R3	R4a	R4b	R5a	X
Cl	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	PhCOO	0
Cl	H	CH <sub>3</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
Cl	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
Cl	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
Cl	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
Cl	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0
Cl	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0
Cl	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
Cl	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
F	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
F	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
F	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	0
F	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	0
F	H	CH <sub>3</sub> O	PhCOO	0
F	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	PhCOO	0
F	H	CH <sub>3</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
F	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
F	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
F	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
F	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0
F	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0
F	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
F	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	PhCOO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	PhCOO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0



R3	R4a	R4b	R5a	X
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
HOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	PhCOO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	PhCOO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
CHF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> O	PhCOO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	PhCOO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCOO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO	0
(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> COO	0
(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )NHCO	H	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	0

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

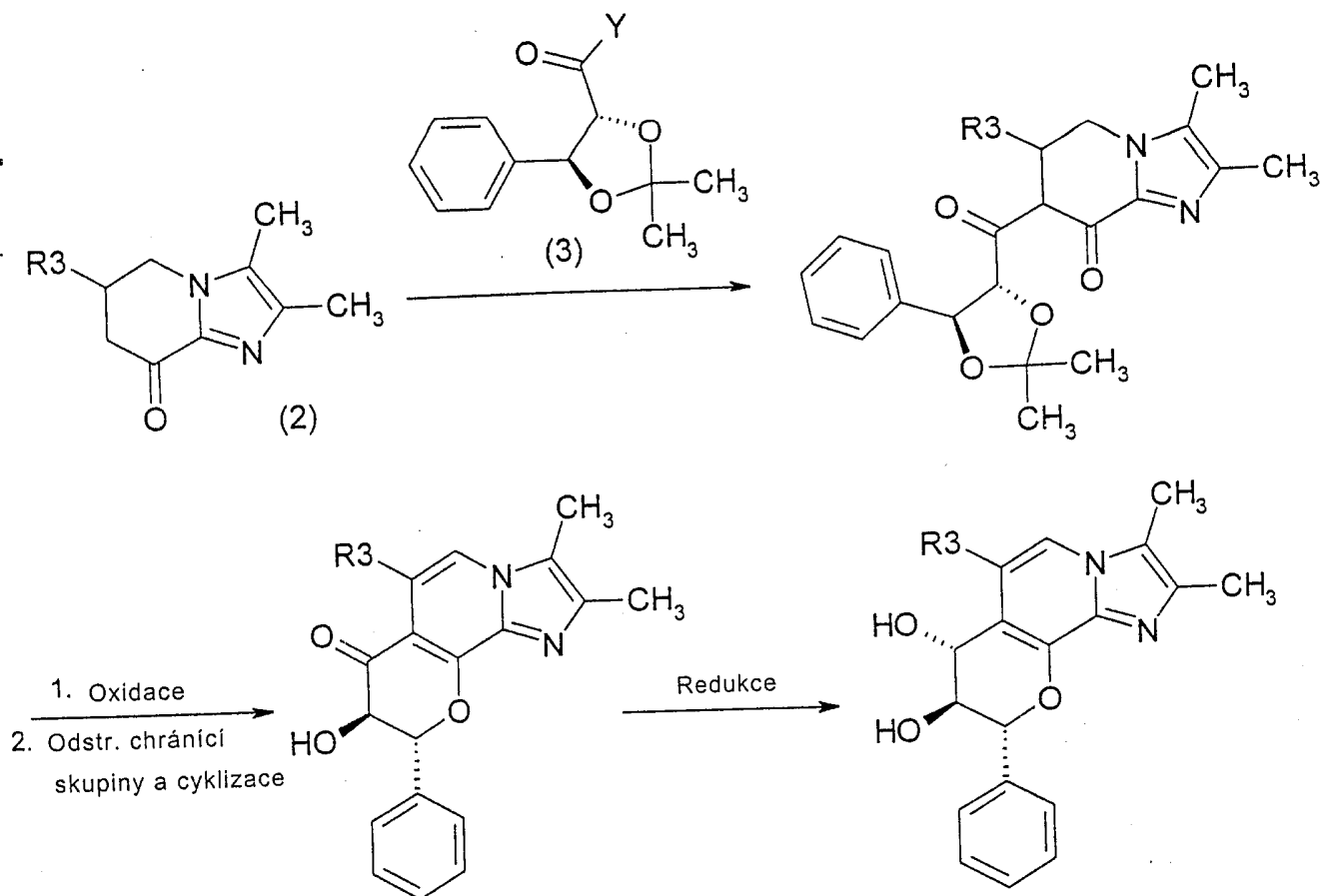
stejně jako sole takových sloučenin.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být tedy připraveny tak, jak je příkladně popsáno v následujících Příkladech provedení vynálezu, nebo za použití kroků analogického postupu, přičemž se vychází z odpovídajících výchozích sloučenin (viz například WO 98/42707, WO 98/54188, EP-A-299470 nebo Kaminski se spoluautory, J. Med. Chem. 28, 876-892, 1985 a Angew. Chem. 108, 589-591, 1996). Výchozí sloučeniny jsou známé nebo mohou být připraveny analogickým způsobem vzhledem ke známým sloučeninám. Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny například podle následujících reakčních schémat.

### Schéma 1



V následujícím Schématu je příkladně popsána příprava sloučenin o vzorci 1 podle vynálezu, kde R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = CH<sub>3</sub>, R4a či R4b a R5a či R5b = hydroxyl a X = O (kyslíkový atom).



Výše uvedené Schéma 1 ukazuje jako příklad enantiomerně selektivní syntézu 7,8-diolu (R4a nebo R4b a R5a nebo R5b jsou v každém případě hydroxylová skupina), který může být poté dále alkylován a, pokud je to žádoucí, může být nadto etherifikován vhodným způsobem.

Skupinou Y je ve výše uvedené sloučenině 3 vhodná uvolnitelná skupina, například halogenový atom, s výhodou chlor. Acylace se provádí způsobem, který je dobře známý odborníkovi v oboru, s výhodou za použití amidu bis(trimethylsilyl)sodného nebo draselného, pokud je odstranitelnou skupinou atom chlóru.

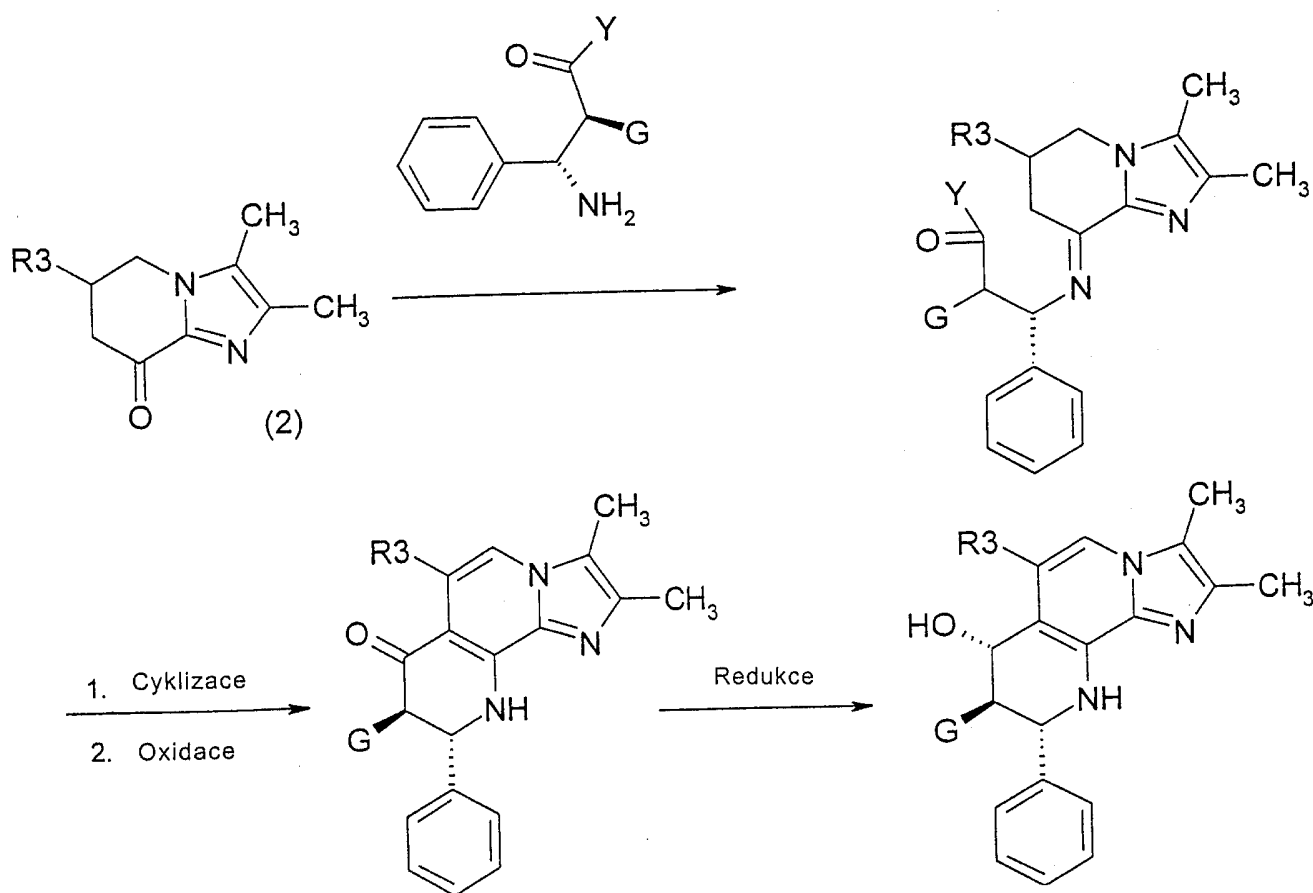
Oxidace, následující po acylaci, se podobně provádí za podmínek, které jsou samy o sobě obvyklé, za použití chloranilu, atmosférického kyslíku nebo oxidu manganičitého jako oxidačního činidla. Pro následující odstranění chránicí skupiny a cyklizaci musejí být splněny určité podmínky, týkající se použité pomocné kyseliny. S výhodou se podle vynálezu jako pomocná kyselina používá kyselina mravenčí.

Redukce na diol se podobně provádí za standardních podmínek (viz například WO 98/54188), kdy se například jako redukční činidlo používá borohydrid sodný, za jehož použití může být uvedený 7,8-transdiol získán ve více než 90% diastereomerní čistotě. Etherifikace, která následuje pokud je to žádoucí a která je podobně prováděna za podmínek, které jsou samy o sobě známé, poskytuje sloučeniny o vzorci 1\* podle vynálezu, u nichž jsou R4a a R5b vodíkový atom.

K přípravě sloučenin o vzorci 1, kde R5a a R5b jsou vodíkový atom, se jako výchozí látky používají místo sloučeniny 3 deriváty kyseliny 3-hydroxy-3-fenylpropionové (vhodně chráněné na hydroxylové skupině), u nichž je Y (analogicky výše uvedenému schématu) vhodná uvolnitelná skupina.

## Schéma 2

V následujícím Schématu je příkladně popsána příprava sloučenin o vzorci 1 podle vynálezu, kde R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = CH<sub>3</sub>, R4a či R4b = hydroxyl a X = NH, přičemž se vychází ze sloučenin o vzorci 2 (viz schéma 1).



Výše uvedené schéma 2 je rovněž příkladem enantiomerně selektivní syntézy. Y je opět vhodná uvolnitelná skupina, například methoxyskupina. Skupina G je v závislosti na tom, zda je požadována sloučenina, kde R<sub>5a</sub> a R<sub>5b</sub> = vodíkový atom nebo sloučenina, kde R<sub>5a</sub> a R<sub>5b</sub> = hydroxyl, buď vodíkovým atomem nebo hydroxylovou skupinou (například chráněnou vhodným silylovým radikálem).

Redukce ketoskupiny borohydridem sodným, která následuje po cyklizaci, poskytuje, v případě, že G je hydroxylová skupina, 7,8-trans diol ve více než 90% diastereomerní čistotě. Pokud je to žádoucí, následuje etherifikace, která se provádí známými postupy a vede ke konečným produktům o vzorci 1\*, kde R<sub>4a</sub> a R<sub>5b</sub> jsou vodíkový atom. Odpovídající sloučenina v konfiguraci 7,8-cis se získá

chromatografickým čištěním z matečného výluhu, který zbývá po oddělení sloučeniny v konfiguraci 7,8-trans.

Zavedení prekursorového radikálu R' následně po syntéze, prováděné podle schématu 1 nebo 2, se provádí ve smyslu acylační reakce, vycházející ze sloučenin o vzorci 1, u nichž alespoň jeden z radikálů R4a, R4b, R5a a R5b je hydroxylovou skupinou, reakcí se sloučeninami o vzorci R'-Z, kde Z je vhodnou uvolnitelnou skupinou, například halogenovým atomem. Reakce se provádí způsobem, který je sám o sobě známý, například tak, jak je popsáno v příkladech, s výhodou pak v přítomnosti vhodné pomocné báze.

Pro přípravu sloučenin o vzorci 1, kde R4a nebo R4b je C<sub>1-4</sub>alkoxyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxyl a R5a nebo R5b je radikál R5', se sloučeniny o vzorci 1, kde R4a nebo R4b je C<sub>1-4</sub>alkoxyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxyl a R5a a R5b je hydroxyl, ponechají reagovat se sloučeninami R'-Z. Pro přípravu sloučenin o vzorci 1, kde R4a nebo R4b je hydroxyl a R5a nebo R5b je radikál R5', se sloučeniny o vzorci 1, kde R4a a R4b jsou dohromady kyslíkovým atomem a R5a nebo R5b je hydroxyl, ponechají reagovat se sloučeninami R'-Z. Redukce ketoskupiny na hydroxylovou skupinu se provádí následovně. Podobným způsobem se získají sloučeniny o vzorci 1, kde "prekursorový" radikál je v poloze 7 a hydroxyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxylový nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxylový radikál je v poloze 8.

Isolace a vyčištění sloučenin podle vynálezu se provádí způsobem, který je sám o sobě známý, například oddestilováním rozpouštědla pod vakuem a rekrystalizací získaného zbytku z vhodného rozpouštědla nebo jeho podrobení jednomu z obvyklých způsobů čištění, jako je sloupcová chromatografie na vhodném nosičovém materiálu.

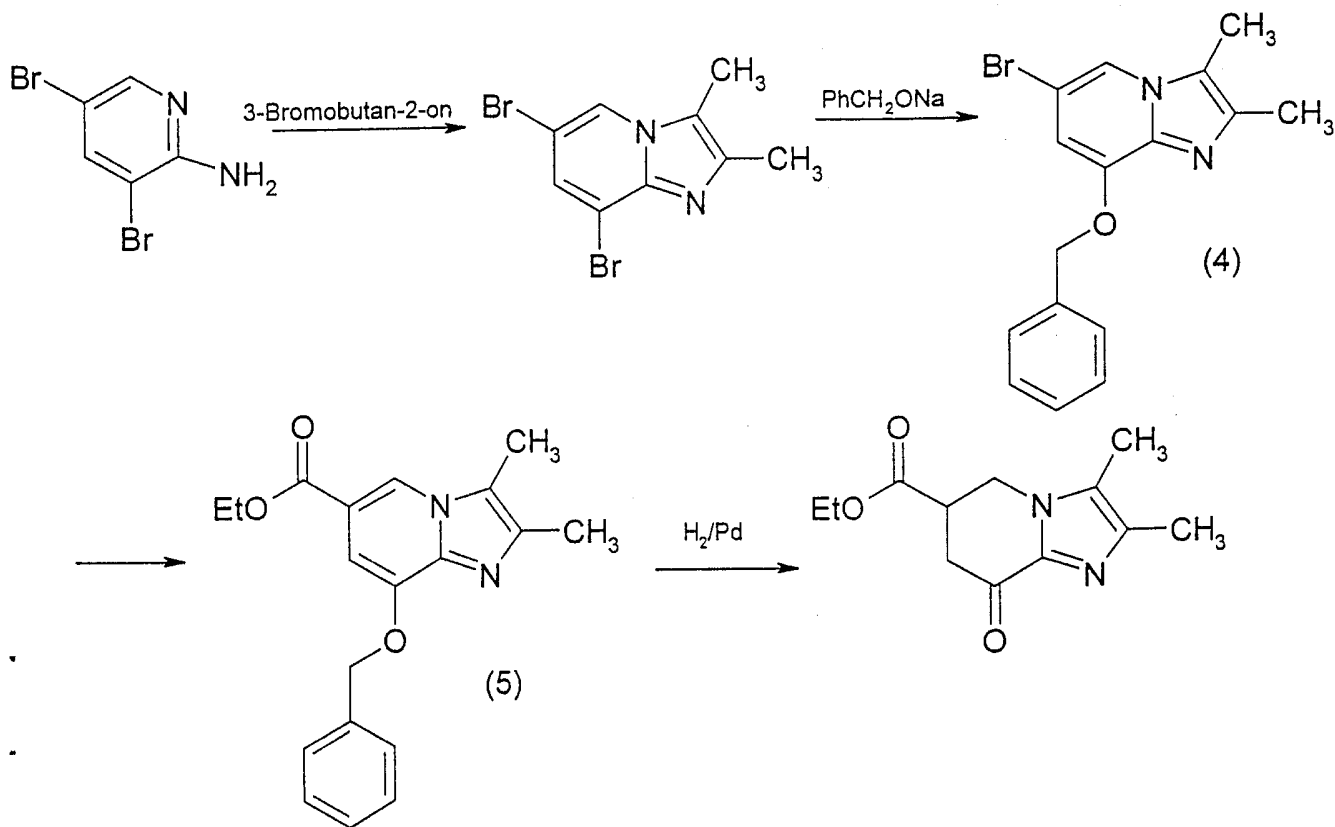
Sole se získají rozpuštěním volné sloučeniny ve vhodném rozpouštědle, například ve chlorovaném uhlovodíku, jako je methylenchlorid nebo chloroform, nebo v alifatickém alkoholu o nízké molekulové hmotnosti (ethanol, isopropanol), obsahujícím požadovanou kyselinu, nebo do kterého se požadovaná kyselina následně přidá. Sole se získají filtrací, opětovným vysrážením, vysrážením s látkou, která se vzhledem k adiční soli nechová jako rozpouštědlo nebo odpařením rozpouštědla. Získané sole mohou být přeměněny, konvertovány alkalizací nebo okyselením na volné sloučeniny, z nichž mohou být opět připraveny sole. Tímto způsobem je možné přeměnit sole farmakologicky nepřijatelné, netolerovatelné na sole farmakologicky přijatelné.

Čisté enantiomery, zvláště čisté enantiomery o vzorci 1\*, jichž se vynález s výhodou týká, mohou být získány způsobem, který je odborníkovi v oboru známý, například enantiomerně selektivní syntézou (viz například schéma), chromatografickým oddělením na chirálních separačních sloupcích, derivatizací s chirálními přídavnými reakčními činidly, následným oddělením diastereomerů a odstraněním chirální přídavné skupiny, tvorbou sole s chirálními kyselinami, následným oddělením solí a uvolněním požadované sloučeniny ze sole, nebo (frakční) krystalizací z vhodného rozpouštědla. Získané produkty v konfiguraci trans (například sloučeniny 1\*, kde R4a a R5b = vodíkový atom) mohou být přeměněny (alespoň částečně) na odpovídající produkty v konfiguraci cis (kde R4b a R5b = vodíkový atom) odstátím za okyselujících podmínek (například s 2 ekvivalenty kyseliny, jako je kyselina sírová) v odpovídajícím alkoholu R4a-OH. Podobně může být získaný produkt v konfiguraci cis přeměněn na odpovídající produkt v konfiguraci trans. Cis- a trans-produkty se oddělují například chromatografií nebo krystalizací.

Výchozí sloučeniny o vzorci 2 mohou být připraveny tak, že se vychází ze sloučenin známých z literatury nebo se způsoby známé z literatury (např. Kaminski se spoluautory, J. Med. Chem. 28, 876-892, 1985) použijí analogicky, například podle obecného schématu 3, uvedeného níže.

### Schéma 3

Níže uvedené schéma znázorňuje jako příklad přípravu výchozí sloučeniny 2, kde  $R^3 = -COOC_2H_5$ .



Reakce k poskytnutí sloučeniny 4 se provádí způsobem, který je odborníkovi v oboru známý. Reakce sloučeniny 4 na sloučeninu 5 se může uskutečnit různými cestami, například za použití Heckovy reakce (s dvojmocným palladiem, karbonmonoxidem a ethanolem), nebo

zavedením kovu (metallation) do polohy 6 (s lithiem nebo hořčíkem) a následnou Grignardovou reakcí. Zavedení kovu také nabízí možnost zavedení jiných požadovaných skupin R3 do polohy 6, například fluoru, chloru nebo karboxylu. Debenzylace/redukce sloučeniny 5 se rovněž provádí způsobem, který je sám o sobě známý, například za použití vodíku/Pd(0). Pokud jsou požadovány sloučeniny, kde R3 = -CO-NR5R6, může se příslušná derivatizace provádět způsobem, který je sám o sobě známý (konverzí esteru na amid) ve stádiu sloučeniny 5 nebo po debenzylaci/redukci.

Následující příklady slouží k dalšímu ozřejmení vynálezu, aniž by ho omezovaly. Podobně další sloučeniny o vzorci 1, jejichž příprava není explicitně popsána, mohou být připraveny obdobně, nebo způsobem známým odborníkovi v oboru, za použití běžných technických postupů. Použité zkratky jsou: min pro minuty, h pro hodiny a ee pro nadbytek enantiomeru.

### Příklady provedení vynálezu

#### **Konečné produkty**

#### **1. (7R,8S,9R)-8-acetoxy-7-(2-methoxyethoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Směs 1 g (7R,8S,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu, 0,1 g octanu sodného (bezvodého) a 12 ml acetanhydridu se důkladně míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, poté se směs nalije do ledově studené vody, neutralizuje se 2 mol.l<sup>-1</sup> vodným roztokem hydroxidu sodného a trojnásobně se extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické frakce se vysuší pomocí uhlíčitanu draselného, rozpouštědlo se odstraní

pod vakuem a zbytek se dobře vysuší pod vysokým vakuem. Získá se tak 0,9 g v nadpisu uvedené sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,9 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,48 (d, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,72 (dd, 1H), 5,3 (dd, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,33 (s, 5H), 7,45 (d, 1H).

**2. (7R,8R,9R)-8-acetoxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 129 až 131 °C (diethylether) se získá analogicky Příkladu 1, reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl - 7,8,9,10 - tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s acetanhydridem.

**3. (7R,8R,9R)-8-acetoxy-7-methoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 197 až 199 °C (diethylether) se získá analogicky Příkladu 1, reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-methoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s acetanhydridem.

**4. (7R,8R,9R)-8-acetoxy-7-ethoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 182 až 184 °C (diethylether) se získá analogicky Příkladu 1, reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-ethoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s acetanhydridem.



**5. (7R,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-  
-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Směs 2 g (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu a 24 ml propionaldehydu se zahřívá po dobu 6 hodin na 60 °C, poté se vlije po ochlazení do ledově studené vody, její pH se upraví zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného na 7,5 a trojnásobně se extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší pomocí uhličitanu draselného a těkavé složky se odstraní pod vakuem. Olejovitý zbytek se intenzivně vysuší pod vysokým vakuem a pak se rozmělní s malým množstvím cyklohexanu. Získá se tak 1,2 g v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 106 až 107 °C (cyklohexan).

**6. (7R,8R,9R)-8-benzoyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Směs 5 g (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu, 2,1 g benzoylchloridu a 1,5 g triethylaminu v 60 ml vysušeného tetrahydrofuranu se zahřívá po dobu 4 hodin na 60 °C, poté se vlije po ochlazení do ledově studené vody a trojnásobně se extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí malým množstvím vody, vysuší se pomocí uhličitanu draselného a rozpouštědlo se odstraní pod vakuem. Olejovitý zbytek se čistí na silikagelu (gelu kyseliny křemičité) (eluent diethylether). Získá se tak 2,5 g v nadpisu uvedené sloučeniny v podobě bezbarvé pěny.

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

**7. (7S,8R,9R)-8-benzoyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Analogicky Příkladu 6 se 1,1 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 78 až 80 °C (diethylether) získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s benzoylchloridem.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,3 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,4-3,58 (m, 2H), 3,58-3,8 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,89-4,92 (dd, 1H), 5,50-5,55 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,79-6,80 (d, 1H), 7,18-7,50 (m, 5H), 5,58-5,62 (m, 1H), 7,78-7,80 (d, 2H).

**8. (7R,8R,9R)-8-methoxykarbonyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Na suspenzi 2 g (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu v 30 ml vysušeného tetrahydrofuranu se po malých částech působí 0,34 g suspenze hydridu sodného (80% v parafinu) a míchá se 30 minut při teplotě místnosti, pak se po kapkách přidá 0,66 g methylchloroformátu a směs se míchá po dobu hodin. Poté se vlije do ledové vody, neutralizuje se polokoncentrovanou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a trojnásobně se extrahuje vždy malým množstvím ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí malým množstvím vody a vysuší se pomocí uhlíčitanu draselného. Těkavé složky se odstraní pod vakuem a pevný zbytek se čistí na silikagelu (eluent diethylether). Získá se tak 1,2 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 176 až 177 °C (diethylether).

**9. (7S,8R,9R)-8-methoxykarbonyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina se získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s methylchloroformátem, analogicky Příkladu 8.

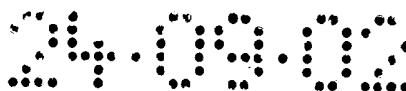
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,28$  (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,41 (mp, 2H), 3,65 (mp, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,75-4,80 (dd, 1H), 5,19-5,22 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,71-6,78 (dd, 1H), 7,23-7,39 (mp, 5H), 7,42-7,50 (d, 1H).

**10. (7R,8R,9R)-8-benzoyloxy-7-methoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 82 až 84 °C (ethylacetát) se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-methoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s benzoylchloridem.

**11. (7S,8R,9R)-8-benzoyloxy-7-methoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 78 až 80 °C (ethylacetát) se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-methoxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s benzoylchloridem.



**12. (7R,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(4-nitro-benzoyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 133 až 134 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-h][1,7]naftyridinu s p-nitrobenzoylchloridem.

**13. (7S,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(4-nitro-benzoyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina ve formě bezbarvé pěny se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy) - 2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s p-nitrobenzoylchloridem.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,29 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,11 (d, 3H), 3,38-3,42 (m, 2H), 3,61-3,78 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,9-4,92 (dd, 1H), 5,58-5,6 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,79-6,82 (d, 1H), 7,22-7,48 (m, 5H), 7,45-7,50 (d, 1H), 8,00-8,05 (d, 2H), 8,30-8,35 (d, 2H).

**14. (7S,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(3-nitro-benzoyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina ve formě bezbarvého viskozního oleje se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9 - fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo - [1,2-h][1,7]naftyridinu s 3-nitrobenzoylchloridem.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,3 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,61-3,80 (m, 2H), 4,55-4,59 (d, 1H), 4,91-4,99 (dd, 1H), 5,55-5,61 (dd, 1H), 6,57-6,58 (d, 1H), 6,80-6,82 (d, 1H), 7,25-7,52 (m, 5H), 7,69-7,88 (m, 1H), 8,15-8,31 (d, 1H), 8,42-8,50 (m, 2H).

**15. (7R,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(3-nitrobenzoyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]-naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 73 až 75 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10 - tetrahydroimidazo-[1,2-h][1,7]naftyridinu s 3-nitrobenzoylchloridem.

**16. (7S,8R,9R)-7-methoxy-2,3-dimethyl-8-(3-nitrobenzoyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 120 až 122 °C (aceton) se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-methoxyethoxy-2,3-dimethyl-9 - fenyl - 7,8,9,10 - tetrahydroimidazo - [1,2-h][1,7]naftyridinu s 3-nitrobenzoylchloridem.

**17. (7R,8R,9R)-7-methoxy-2,3-dimethyl-8-(3-nitrobenzoyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 80 až 84 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy - 7 - methoxy - 2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo - [1,2-h][1,7]-naftyridinu s 3-nitrobenzoylchloridem.

**18. (7S,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(4-methoxybenzoyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 82 až 83 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s 4-methoxybenzoylchloridem.

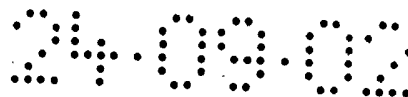
**19. (7R,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(4-methoxybenzoyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 150 až 151 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s 4-methoxybenzoylchloridem.

**20. (7R,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(N,N-dimethylaminomethylkarbonyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 114 až 115 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s hydrochloridem N,N-dimethylglycinchloridu, připraveným *in situ*.

**21. (7S,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(N,N-dimethylaminomethylkarbonyloxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**



V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 206 až 207 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s hydrochloridem N,N-dimethylglycinchloridu, připraveným *in situ*.

**22. (7S,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-8-(N,N-di-ethylaminokarbonyloxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

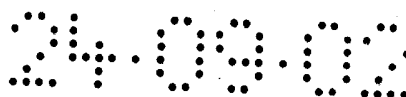
V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 50 až 52 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s N,N-diethylkarbamoylchloridem.

**23. (7R,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-8-(N,N-di-ethylaminokarbonyloxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina ve formě žlutavé pěny se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s N,N-diethylkarbamoylchloridem.

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

**24. (7R,8R,9R)-8-ethylaminokarbonyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**



V nadpisu uvedená sloučenina ve formě žlutavé pevné látky se analogicky Příkladu 5 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9 - fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo - [1,2-h][1,7]naftyridinu s ethylisokyanátem.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,91-1,0 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,02 (s, 5H), 3,32-3,45 (m, 4H), 4,38 (d, 1H), 4,8 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 6,62-6,70 (d, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,12-7,32 (m, 5H), 7,40-7,45 (d, 1H).

**25. (7S,8R,9R)-8-ethylaminokarbonyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina ve formě světle hnědé pevné látky se analogicky Příkladu 5 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9 - fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo - [1,2-h][1,7]naftyridinu s ethylisokyanátem.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,90-0,99 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,90-3,0 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,39-3,50 (m, 4H), 4,31 (d, 1H), 4,69-4,76 (dd, 1H), 5,2-5,28 (dd, 1H), 6,4-6,45 (d, 1H), 6,75-7,90 (d, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,26-7,4 (d, 5H), 7,41-7,45 (d, 1H).

**26. (7R,8R,9R)-8-[(+)-menthyloxykarbonyloxy]-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 127 až 129 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9 - fenyl - 7,8,9,10 - tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7] - naftyridinu s menthyl(+)-chloroformátem.





**27. (7S,8R,9R)-8-[(+)-menthyloxykarbonyloxy]-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 63 až 65 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 6 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s menthyl(+)-chloroformátem.

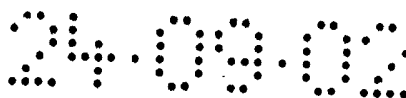
**28. (7R,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-8-(O-methylsukcinoyloxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 73 až 74 °C (diisopropylether) se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s monomethylsukcinylochlořidem.

**29. (7S,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-8-(O-methylsukcinoyloxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 50 až 51 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s monomethylsukcinylochlořidem.

**30. (7R,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-8-(O-methylmalonyloxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**



V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 70 až 71 °C (diethylether/diisopropylether) se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy) - 2,3 - dimethyl - 9 - fenyl - 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s monomethylmalonylchloridem.

**31. (7S,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-8-(O-methylmalonyloxy)-  
-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-  
[1,2-h][1,7]naftyridin**

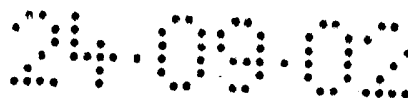
V nadpisu uvedená sloučenina ve formě amorfní pevné látky se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s monomethylmalonylchloridem.

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

**32. (7R,8R,9R)-7-(2-methoxyethoxy)-8-(O-ethyloxaloyloxy)-  
-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-  
[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina ve formě amorfní pevné látky se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s monoethyloxalylchloridem.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,19-1,22 (m, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,09 (s, 5H), 3,19 (s, 2H), 3,51-3,64 (m, 2H), 4,19-4,29 (dd, 2H),



4,61 (d, 1H), 4,81-4,90 (m, 1H), 5,50-5,57 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,69-6,71 (d, 1H), 7,21-7,39 (m, 5H), 7,50-7,52 (d, 1H).

**33. (7S,8R,9R)-8-(O-ethyloxaloyloxy)-7-(2-methoxyethoxy)-  
-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-  
[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina ve formě žlutavé pevné látky se analogicky Příkladu 8 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-h][1,7] - naftyridinu s monoethyloxalylchloridem.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,20-1,82 (m, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 2H), 4,19-4,29 (dd, 2H), 4,42-4,48 (s, 1H), 4,80-4,88 (dd, 1H), 5,48-5,51 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,78-6,80 (d, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,49-7,51 (d, 1H).

**34. (7R,8R,9R)-8-formyloxy-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-  
-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 156 až 157 °C (tetrahydrofuran/diethylether) se analogicky Příkladu 5 získá reakcí (7R,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2 - methoxyethoxy) - 2,3 - dimethyl - 9 - fenyl - 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s fenylformiátem.

**35. (7S,8R,9R)-8-formyloxy-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-  
7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina ve formě zelenavě žluté pevné látky se analogicky Příkladu 5 získá reakcí (7S,8R,9R)-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimida - zo[1,2-h][1,7]naftyridinu s fenylformiátem.

**36. (7R,8R,9R)-benzoyloxy-2,3-dimethyl-7-(2-methoxyethoxy)-  
-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]-pyridin**

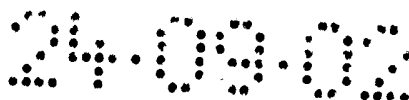
K roztoku 0,50 g (1,36 mmol) (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridinu, 1,0 ml (6,80 mmol) triethylaminu a 1,60 mg (0,01 mmol) DMAP (4-dimethylaminopyridinu) v dichlormethanu (5,0 ml) se při teplotě 0 °C přidá 0,48 ml (4,08 mmol) benzoylchloridu. Směs se zahřeje na 25 °C a míchá se při této teplotě 2 h. Následně se reakce zastaví přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení organické vrstvy se vodná vrstva dvojnásobně extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí solným roztokem, vysuší se nad síranem sodným a vysuší se pod vakuem. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií (diethylether/triethylamin, 9/1) k poskytnutí 0,59 g (1,25 mmol / 91 %) v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 130 až 133 °C (diethylether).

**37. (7S,8R,9R)-benzoyloxy-2,3-dimethyl-7-(2-methoxyethoxy)-  
-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 135 až 136 °C (diethylether) se analogicky Příkladu 36 získá reakcí (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridinu s benzoylchloridem.

**38. (7R,8R,9R)-8-[4-(methoxykarbonyl)-benzoyloxy]-2,3-dime-  
thy-7-(2-methoxyethoxy)-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano-  
[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin**

K roztoku 0,50 g (1,36 mmol) (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]-imidazo-



[1,2-a]pyridinu, 1,0 ml (6,80 mmol) triethylaminu a 1,60 mg (0,01 mmol) DMAP (4-dimethylaminopyridinu) v dichlormethanu (5,0 ml) se při teplotě 0 °C přidá 0,83 g (4,08 mmol) tereftaloylchloridu. Směs se zahřeje na 25 °C a míchá se při této teplotě 2 h. Poté se přidá methanol (5,0 ml) a míchá se další 2 hodiny. Následně se reakce zastaví přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení organické vrstvy se vodná vrstva dvojnásobně extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí solným roztokem, vysuší se nad síranem sodným a pak se vysuší pod vakuem. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií (diethylether/triethylamin, 9:1) k poskytnutí 0,21 g (0,40 mmol / 29 %) v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 156 až 160 °C (diethylether).

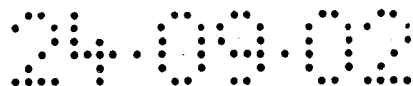
**39. (7S,8R,9R)-8-[4-(methoxykarbonyl)-benzoyloxy]-2,3-dimethyl-7-(2-methoxyethoxy)-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 71 °C (slévání) se analogicky Příkladu 38 získá reakcí (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridinu s monomethyltereftaloylchloridem.

**40. (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-7-methoxy-8-methoxyacetyloxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 73 až 75 °C se získá analogicky Příkladu 6 po čištění na silikagelu.

**41. (7R,8R,9R)-8-(N,N-diethylaminokarbonyloxy)-2,3-dimethyl-7-methoxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftyridin**



V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 123 až 124 °C se získá analogicky Příkladu 6 po čištění na silikagelu.

**42. (7S,8R,9R)-8-(N,N-diethylaminokarbonyloxy)-2,3-dimethyl-7-methoxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 97 až 98 °C se získá analogicky Příkladu 6 po čištění na silikagelu.

**43. (7R,8R,9R)-7-methoxy-8-methoxykarbonyloxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 178 až 179 °C se získá analogicky Příkladu 6 po čištění na silikagelu.

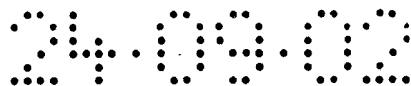
**44. (7S,8R,9R)-7-methoxy-8-methoxykarbonyloxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 90 až 91 °C se získá analogicky Příkladu 6 po čištění na silikagelu.

**45. (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-formyloxy-7-methoxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 152 až 153 °C se získá analogicky Příkladu 6 po čištění na silikagelu.

**46. (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-formyloxy-7-methoxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**



V nadpisu uvedená sloučenina ve formě žlutavé pevné látky se analogicky Příkladu 6 získá po čištění na silikagelu.

**47. (7R,8R,9R)-benzoyloxy-2,3-dimethyl-7-methoxy-9-fenyl-  
-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

V nadpisu uvedená sloučenina o teplotě tání 92 až 93 °C se analogicky Příkladu 6 získá po čištění na silikagelu.

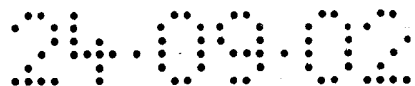
**Výchozí sloučeniny**

**A. 6,8-dibrom-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin**

Směs 31,8 g 2-amino-3,5-dibrompyridinu, 22 g 3-brom-2-butanonu a 350 ml tetrahydrofuranu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem (při refluxu) po dobu 9 dnů, vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší pod vakuem. Poté se suspenduje v 1 l vody a vzniklá suspenze se upraví na hodnotu pH 8,0 prostřednictvím 6 mol.l<sup>-1</sup> vodného roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Získá se tak 28 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání vyšší než 90 °C (slévání).

**B. 8-benzyloxy-6-brom-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin**

34,8 ml benzylalkoholu se za chlazení v ledu po kapkách přidá k suspenzi 13,5 g hydridu sodného (60% suspenze v parafínu) v 510 ml dimethylformamidu a směs se míchá 1 h až do ukončení vývoje plynu. Poté se po malých dávkách přidá 51,2 g 6,8-dibrom-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridinu a směs se míchá při teplotě místnosti 40 hodin. Pak se vlije do 1 l ledové vody, trojnásobně se extrahuje vždy 100 ml dichlormethanu, spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a dvakrát vodou. Zahustí se pod



vakuem a zbytek se pak míchá s malým množstvím ethylacetátu. Takto získaná sraženina se odfiltruje a vysuší pod vakuem. Získá se tak 43,2 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 151 až 153 °C (ethylacetát).

**C. 8-benzyloxy-6-ethoxykarbonyl-2,3-dimethylimidazo-  
[1,2-a]pyridin**

Směs 4 g 8-benzyloxy-6-brom-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridinu, 0,4 g acetátu palladia, 1,33 g trifenyfosfinu, 10 ml triethylaminu a 50 ml ethanolu se zahřívá 16 hodin v autoklávu v atmosféře karbonmonoxidu při tlaku 500 kPa (5 bar), těkavé součásti se odstraní pod vakuem a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu (eluent: ethylacetát). Získá se tak 2,4 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 140 až 141 °C (diethylether).

**D. 6-ethoxykarbonyl-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroimida-  
zo[1,2-a]pyridin-8-on**

3 g sloučeniny 8-benzyloxy-6-ethoxykarbonyl-2,3-dimethylimida-  
zo[1,2-a]pyridinu, suspendovaného v 50 ml ethanolu, se ovlivní 0,5 g 10% palladia na aktivním uhlíku a hydrogenují se za tlaku vodíku 5 000 kPa (50 bar) po dobu 20 hodin v olejové lázni při teplotě 75 °C. Po ochlazení se katalyzátor odfiltruje, filtrát se zahustí pod vakuem na 1/5 objemu a vzniklá bezbarvá sraženina se odfiltruje. Získaný filtrát se zahustí do sucha a podrobí se chromatografii na silikagelu (eluent:methylenchlorid/methanol, 100:3). Získá se tak 0,32 g 6-ethoxykarbonyl - 8 - hydroxy - 2,3 - dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroimida-  
zo[1,2-a]pyridinu. Pro konverzi na sloučeninu uvedenou v nadpisu se rozpustí v chloroformu, ovlivní se 1,6 g oxidu manganičitého a míchá se 20 hodin při teplotě místnosti. Pak se odfiltruje, filtrát se zahustí do sucha pod vakuem a získaný zbytek se čistí na silikagelu





(eluent:methylenchlorid/methanol, 13:1). Získá se 0,2 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 138 až 140 °C (diethylether).

#### **E. 8-benzyloxy-6-hydroxymethyl-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]-pyridin**

Na roztok 1,2 g 8-benzyloxy-6-ethoxykarbonyl-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridinu v 20 ml tetrahydrofuranu se v malých dávkách působí při teplotě místnosti 0,2 g hydridu hlinitolithného, jednu hodinu se míchá a následně se na něj působí 0,2 ml vody, pak 0,2 ml 6 mol.l<sup>-1</sup> vodného roztoku hydroxidu sodného a opět 0,6 ml vody. Pak se dvojnásobně extrahuje methylenchloridem (vždy 50 ml), spojené organické fáze se zahustí do sucha pod vakuem a získaný zbytek se čistí na silikagelu (eluent: methylenchlorid/methanol, 13/1). Získá se tak 0,4 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 213 až 215 °C (aceton).

#### **F. 6-hydroxymethyl-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-8-on**

V nadpisu uvedená sloučenina se získá analogicky postupu uvedenému v Příkladu D, debenzylací/hydrogenací s palladiem na aktivním uhlíku, přičemž se vychází z 8-benzyloxy-6-hydroxymethyl-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridinu.

#### **G. 2,3-dimethyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on**

a) 500 g (2,35 mol) 8-amino-imidazo[1,2-a]pyridin-8-onu (viz EP-A-299470) a 150 g palladia na aktivním uhlíku (10% Pd), suspendovaného v 5,0 l 6 mol.l<sup>-1</sup> kyseliny chlorovodíkové, se míchá 24 h při teplotě 50 °C pod tlakem vodíku 1000 kPa (10 bar). Katalyzátor se odfiltruje a reakční směs se zahustí pod vakuem na objem 2,0 l. Získaný roztok se extrahuje dichlormethanem. Hodnota pH vodné fáze se upraví



na 4,8 až 5,0 prostřednictvím koncentrovaného roztoku amoniaku a opět se extrahuje dichlormethanem. Tento postup se opakuje desetkrát. Spojené organické fáze se vysuší nad síranem sodným a zahustí se. Surový produkt krystalizuje z isopropanolu. Získá se tak 334,1 g v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě světle hnědých krystalů o teplotě tání 178,5 °C (isopropanol).

Alternativně může být v nadpisu uvedená sloučenina připravena následovně:

b) Směs 252 g 8-benzyloxy-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridinu, 84 g hydrogenuhličitanu sodného a 27 g katalyzátoru paladia na aktivním uhlíku (10%) v 500 ml methanolu se nejprve hydrogenuje při 40 °C vodíkem (500 kPa; 5 bar) v autoklávu (20 hodin). Teplota je pak snížena na 20 °C a tlak vodíku na 200 kP a hydrogenace pokračuje, dokud není pomalá absorpce vodíku skončena (přibližně 10 hodin, ověření pomocí TLC, chromatografie na tenké vrstvě). Pak se katalyzátor odfiltruje, filtrací získaný koláč se promyje 200 ml methanolu a filtrát se pod vakuem zahustí do sucha. Získaný zbytek se míchá s 200 ml chloroformu a nerozpustný materiál se odfiltruje. Filtrací získaný koláč se dobře promyje 150 ml chloroformu a filtrát se pod vakuem zahustí do sucha. Získá se tak 142 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 178 až 179 °C (2-propanol).

#### **H. 2-methyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on**

Analogicky postupu, popsanému v příkladu G a se získá v nadpisu uvedená sloučenina za použití 8-amino-2-methylimidazo[1,2-a]pyridinu, popsaného v EP-A-299470, jako výchozí látky.

#### **I. 3-formyl-2-methyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on**



V nadpisu uvedená sloučenina se získá analogicky postupu, popsanému v příkladu Ga a za použití sloučeniny 8-amino-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin, popsané v EP-A-299470, jako výchozí látky.

**J. 6-chlor-2-methyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on**

V nadpisu uvedená sloučenina se získá analogicky postupu, popsanému v příkladu D, debenzylací/hydrogenací s palladiem na aktivním uhlíku, za použití sloučeniny 8-benzyloxy-6-chlor-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin, popsané v EP-A-299470, jako výchozí látky.

**K. 6-chlor-3-formyl-2-methyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on**

V nadpisu uvedená sloučenina se získá analogicky postupu, popsanému v příkladu D, debenzylací/hydrogenací s palladiem na aktivním uhlíku, za použití sloučeniny 8-benzyloxy-6-chlor-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin, popsané v EP-A-299470, jako výchozí látky.

**L. (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Způsob a

20 g (65 mmol) (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu (WO 98/42707) se rozpustí v 350 ml methanolu. K roztoku se přidá 13,5 g kyseliny sírové a roztok se míchá 48 hodin při 50 °C. Po ochlazení se reakční směs vlije do 250 ml vody. pH se upraví na neutrální hodnotu přidávkem

nasyčeného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Sraženina se ochladí a čistí na silikagelu (eluent diethylether). Získá se tak 2,5 g v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 164 až 165 °C (2-propanol).

#### Způsob b

10 g (32,5 mmol) (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu se rozpustí v 200 ml vysušeného dimethylformamidu. Po malých částech se při teplotě místnosti přidá 1,9 g obchodně dostupného hydridu sodného v parafínu (80%). Po jedné hodině se přidá 9,1 g (65 mmol) methyljodidu, rozpuštěného ve 4 ml dimethylformamidu a směs se míchá další jednu hodinu. Poté se reakční směs vlije do studené vody. Přidá se 20 ml nasyčeného vodného roztoku chloridu amonného a shromáždí se a odstraní žlutavá sraženina. Filtrát se mnohokrát extrahuje ethylacetátem, spojené organické fáze se mnohonásobně promyjí vodou a rozpouštědlo se odpaří pod vakuem. Pevný zbytek se čistí na silikagelu (diethylether). Získají se 2 g v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 164 až 165 °C (2-propanol).

#### **M. (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Ve formě bezbarvého prášku o teplotě tání 108 až 110 °C se po vyčištění na silikagelu podle Příkladu L, způsobu a, získá 6 g v nadpisu uvedené sloučeniny, přičemž se vychází z (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu.

#### **N. (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-7-ethoxy-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

500 g v nadpisu uvedené sloučeniny se získá reakcí (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s methanolem a kyselinou sírovou podle Příkladu L, způsobu a, po vyčištění na silikagelu (eluent diethylether). Teplota tání: 188 až 190 °C.

**O. (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-7-ethoxy-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Dalším čištěním matečného výluhu z Příkladu N na silikagelu se získá 800 g v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě pevné látky o teplotě tání 143 až 144 °C.

**P. (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

5 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 130 až 131 °C se získá reakcí 20 g (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridinu s 2-methoxyethanolem podle Příkladu L, způsobu a.

**Q. (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

7,8 g v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 130 až 131 °C se získá ve formě pevné látky po vyčištění matečného výluhu z Příkladu P na silikagelu (eluent diethylether).

**R. (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-h]imidazo[1,2-a]pyridin**

K suspenzi 1,50 g (4,83 mmol) (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl - 7H - 8,9 - dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridinu (WO 98/54188) v 2-methoxyethanolu (7,0 ml) se po kapkách přidá 0,51 ml (9,67 mmol) kyseliny sírové. Směs se pak míchá 6 h při teplotě 120 °C. Následně se naředí 100 ml vody, neutralizuje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a dvojnásobně se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické fáze se promyjí vodným solným roztokem, vysuší se nad síranem sodným a zahustí se pod vakuem. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií (diethylether/ triethylamin 1:1) a poskytne tak 0,40 g (1,08 mmol / 22 %) v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 155 až 157 °C (diethylether).

### **Obchodní využitelnost**

Sloučeniny o vzorci 1 a jejich sole mají vhodné farmaceutické vlastnosti, které je činí obchodně využitelnými. Vykazují zejména značnou inhibici sekrece žaludeční kyseliny a vynikající ochranný účinek v žaludku a ve střevech teplokrevných živočichů, zejména pak u lidí. V tomto kontextu se sloučeniny podle vynálezu vyznačují vysokou selektivností působení, výhodným trváním účinku, zvláště dobrou enterální aktivitou, nepřítomností významných vedlejších účinků a širokým léčebným záběrem.

"Žaludeční a střevní ochranou" se v této spojitosti myslí prevence a léčba gastrointestinálních onemocnění, zejména zánětlivých gastrointestinálních onemocnění a poruch a s žaludkem souvisejících onemocnění savců včetně člověka (jako například žaludečních vředů, dvanáctíkových vředů, gastritidy, hyperacidické nebo s léky spojené funkční gastropatie, refluxní esofagitidy (zánětu jícnu), Zollinger-Ellisonova syndromu, pálení žáhy), které mohou být způsobeny například mikroorganismy (např. *Helicobacter pylori*),



bakteriálními toxiny, léčivy (například některými protizánětlivými léky a antirevmatiky), chemickými látkami (např. ethanolem), žaludeční kyselinou nebo stresovými situacemi.

Překvapivě bylo zjištěno, že sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou díky svým vynikajícím vlastnostem u různých modelů, na nichž se stanovuje protivředové působení a antisekreční vlastnosti, lepší než sloučeniny dosud známé z dosavadního stavu techniky. Vzhledem k těmto svým vlastnostem jsou sloučeniny o vzorci 1 a jejich farmakologicky tolerovatelné, přijatelné sole výjimečně vhodné pro použití v humání i veterinární medicíně, kde se především používají k léčbě a/nebo profylaxi poruch žaludku a/nebo střev.

Tento vynález se proto dále týká sloučenin podle vynálezu pro použití k léčbě a/nebo profylaxi výše uvedených onemocnění.

Podobně vynález zahrnuje použití sloučenin podle vynálezu k výrobě léčiv, která se používají k léčbě a/nebo profylaxi výše uvedených onemocnění.

Vynález nadto zahrnuje použití sloučenin podle vynálezu pro léčbu a/nebo profylaxi výše uvedených onemocnění.

Dále se vynález týká léčiv, která obsahují jednu nebo více ze sloučenin o vzorci 1 a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Léčiva jsou vyráběna způsoby, které jsou samy o sobě známé a se kterými jsou odborníci v oboru obeznámeni. Jako léčiva se používají farmakologicky aktivní sloučeniny podle vynálezu (= aktivní sloučeniny), buď jako takové, nebo s výhodou v kombinaci s vhodnými farmaceutickými doplňkovými či pomocnými látkami ve formě tablet,

potahovaných tablet, tobolek, čípků, náplastí, emulzí, sespenzí nebo roztoků, přičemž obsah aktivní látky je s výhodou mezi 0,1 a 95 %.

Vhodným výběrem doplňkových a pomocných látek může být dosaženo takové farmaceutické formy podávání (například formy s prodlouženým uvolňováním aktivní sloučeniny nebo enterické formy), která se pro aktivní sloučeninu přesně hodí, a/nebo požadovaného nástupu a trvání akce.

Odborník v oboru je na základě svých odborných znalostí obeznámen s pomocnými nebo doplňkovými látkami, které jsou vhodné pro požadované farmaceutické prostředky. Kromě rozpouštědel, gelotvorných činidel, čípkových základů, tabletových pomocných látek a jiných nosičů aktivní sloučeniny je možné použít například antioxidanty, disperzní činidla, emulgátory, protipěnicí činidla, činidla upravující příchut, konzervační látky, solubilizační činidla, barviva a zejména činidla napomáhající prostupování (permeační činidla) a komplexační činidla (například cyklodextriny).

Aktivní sloučeniny mohou být podávány orálně, parenterálně nebo perkutánně.

K dosažení požadovaného účinku bylo jako výhodné obecně ověřeno podávat v humání medicíně aktivní sloučeninu (sloučeniny), v případě orálního podávání, v denní dávce přibližně od 0,01 do 20, lépe od 0,05 do 5 a zvláště od 0,1 do 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti, pokud je to vhodné, ve formě několika, s výhodou 1 až 4, jednotlivých dávek. V případě parenterálního podávání je možné použít podobné, nebo zvláště v případě intravenozního podávání aktivních sloučenin, jako pravidlo, nižší dávky. Optimální dávkování a způsob podávání aktivních sloučenin nezbytných pro každý případ mohou být snadno stanoveny odborníkem na základě jeho odborných znalostí.



Pokud mají být sloučeniny podle vynálezu a/nebo jejich sole použity k léčbě výše uvedených onemocnění, mohou farmaceutické prostředky rovněž obsahovat jednu nebo více farmakologicky aktivních složek jiných farmaceutických skupin. Příklady, které lze zmínit, jsou: uklidňující prostředky, trankvilizéry (například ze skupiny benzodiazepinů, jako diazepam), spasmolytika (bietamiverin nebo camylofin), anticholinergika (např. oxyfencyclimin nebo fenkarbamid), lokální anestetika (např. tetrakain nebo prokain) a pokud je to žádoucí, také enzymy, vitamíny nebo aminokyseliny.

V této souvislosti je třeba zdůraznit zejména kombinaci sloučenin podle vynálezu s farmaceutickými látkami, které inhibují sekreci, vylučování kyseliny, jako například s H<sub>2</sub> blokátory (např. cimetidinem, ranitidinem), s H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPázovými inhibitory (např. omeprazolem, pantoprazolem), nebo nadto s tak zvanými periferními anticholinergiky (např. pirenzepinem, telenzepinem) a s antagonisty gastrinu, přičemž cílem takové kombinace je zvýšení hlavního působení v přídavném, tj. aditivním nebo superaditivním smyslu, anebo odstranění či snížení vedlejších účinků. Dále je třeba zdůraznit kombinaci s protibakteriálně aktivními látkami (např. cefalosporiny, tetracykliny, peniciliny, makrolidy, nitroimidazoly nebo alternativně se solemi bizmutu) ke kontrole mikroorganismu *Helicobacter pylori*. Složky protibakteriálně aktivních kombinací, které lze zmínit, jsou například mezlocilin, ampicilin, amoxicilin, sefalothin, cefoxitin, cefotaxim, imipenem, gentamycin, amikacin, erythromycin, ciprofloxacin, metronidazol, clarithromycin, azithromycin a jejich kombinace (například clarithromycin + metronidazol).

### **Farmakologie**

Vynikající ochranné působení sloučenin podle vynálezu vzhledem k žaludku a inhibiční působení na sekreci žaludeční kyseliny může být

prokázáno na pokusných zvířecích modelech. Sloučeniny podle vynálezu, testované v níže uvedeném modelu, byly opatřeny čísly, které odpovídají číslům těchto sloučenin v Příkladech.

### Testování inhibičního působení na sekreci v perfundovaném žaludku potkanů albínů

Tabulka A, viz níže, znázorňuje účinek sloučenin podle vynálezu po jejich intravenózním podání na sekreci kyseliny v perfundovaném žaludku potkanů albínů stimulovanou pentagastrinem.

Tabulka A

číslo sloučeniny	dávka ( $\mu\text{mol/kg}$ ), i.v.	inhibice sekrece kyseliny (%)
1	3	100
2	3	100
3	3	100

### Metodologie

Břišní dutina potkanů albínů pod anestezí (kmen CD, samice, 200 - 250 g; 1,5 g/kg i.m. urethan) byla po tracheotomii otevřena pomocí středového svrchního břišního řezu. Katetr z PVC byl upevněn transorálně (ústní dutinou) v jícnu a jiný vrátníkem tak, že konec hadičky právě přečnival do žaludeční dutiny. Katetr vedoucí z vrátníku byl veden vně vedlejším otvorem v pravé břišní stěně.

Po důkladném promytí (přibližně 50-100 ml) byl žaludek nepřetržitě promýván teplým fyziologickým roztokem NaCl při 37 °C (0,5

ml/min, pH 6,8 - 6,9; Braun-Unita I). V efluentu, shromážděvaném v intervalu každých 15 minut, byly stanovovány hodnota pH (pH metr 632, skleněná elektroda EA 147, průměr 5 mm, Metrohm) a prostřednictvím titrace čerstvě připraveným 0,01 mol . l<sup>-1</sup> roztoku NaOH na pH 7,0 (Dosimat 665 Metrohm) i vyloučená HCl.

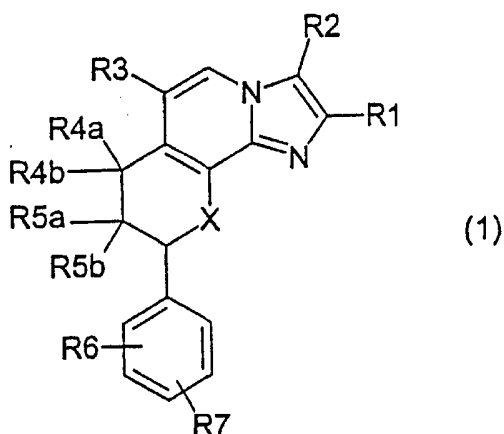
Žaludeční sekrece byla stimulována nepřetržitou infuzí 1μg/kg (= 1,65 ml/h) intravenózně podávaného pentagastrinu (do levé femorální žíly) přibližně 30 minut po skončení operace (tj. po stanovení 2 předběžných podílů). Testované sloučeniny byly podávány intravenózně v objemech kapaliny 1 ml/kg, 60 minut po začátku nepřetržité infuze pentagastrinu.

Tělesná teplota zvířat byla udržována jako stálá v tozmezí 37,8 až 38 °C ozařováním infračerveným světlem a zahříványi podložkami (automaticky, plynulé řízení prostřednictvím rektálního teplotního senzoru).

Zastupuje:

## PATENTOVĚ NÁROKY

## 1. Sloučenina o vzorci 1



kde

R1 je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl,

R2 je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, halogen, C<sub>2-4</sub>alkenyl nebo C<sub>2-4</sub>alkynyl,

R3 je vodíkový atom, halogen, trifluoromethyl, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl, C<sub>2-4</sub>alkynyl, karboxyl, -CO-C<sub>1-4</sub>alkoxy, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, fluor-C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo radikál -CO-NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>,

jeden ze substituentů R4a a R4b je vodíkový atom a druhý je hydroxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkylkarbonyloxy-skupina nebo radikál R4', nebo jsou R4a a R4b dohromady kyslíkový atom, kde R4' je radikál, z něhož se za fyziologických podmínek vytváří hydroxylová skupina,

jeden ze substituentů R5a a R5b je vodíkový atom a druhý je vodíkový atom, hydroxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkylkarbonyloxyskupina nebo radikál R5', nebo jsou R5a a R5b dohromady kyslíkový atom, kde R5' je radikál, z něhož se za fyziologických podmínek vytváří hydroxylová skupina,

kde

jeden ze substituentů R4a a R4b musí být R4' a/nebo jeden ze substituentů R5a a R5b musí být R5',

R6 je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina nebo trifluormethyl,

R7 je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxyl a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

příčemž

R3a je vodíkový atom, C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl a

R3b je vodíkový atom, C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, nebo

R3a a R3b společně, včetně dusíkového atomu, na který jsou vázány, vytvářejí pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový radikál,

nebo její sole.

## 2. Sloučenina podle nároku 1 o vzorci 1, kde

R1 je C<sub>1-4</sub>alkyl,

R2 je C<sub>1-4</sub>alkyl nebo hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl,

R3 je je vodíkový atom, halogen, karboxyl, -CO-C<sub>1-4</sub>alkoxyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, fluor-C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo radikál -CO-NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>,

jeden ze substituentů R4a a R4b je vodíkový atom a druhý je hydroxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxyl nebo radikál OR', nebo jsou R4a a R4b dohromady kyslíkový atom,

jeden ze substituentů R5a a R5b je vodíkový atom a druhý je vodíkový atom, hydroxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxyl nebo radikál -OR', nebo jsou R5a a R5b dohromady kyslíkový atom,

kde jeden ze substituentů R4a a R4b musí být -OR' a/nebo jeden ze substituentů R5a a R5b musí být -OR',

R6 je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl-aminoskupina, C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina nebo trifluormethyl,

R7 je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxyl a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

příčemž

R3a je vodíkový atom, C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl a

R3b je vodíkový atom, C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, nebo

R3a a R3b společně, včetně dusíkového atomu, na který jsou vázány, vytvářejí pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový radikál,

a kde

R' se zvolí ze skupiny, sestávající z

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

kde

alk je C<sub>1-7</sub>alkylen,

R<sub>8</sub> je vodíkový atom, C<sub>1-10</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkyl substituovaný

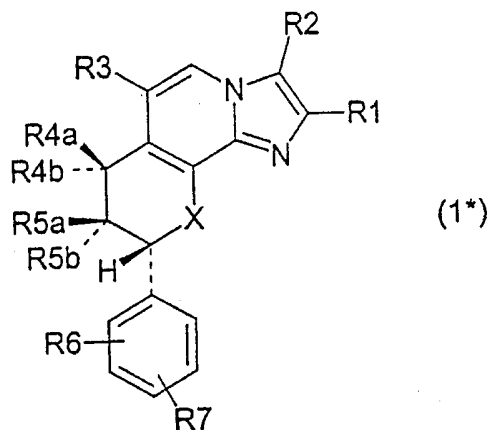
halogenem, karboxylem, hydroxylem, sulfoskupinou ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), sulfamoylovou skupinou ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), karbamoylovou skupinou ( $-\text{CONH}_2$ ),  $\text{C}_{1-4}$ alkoxylem nebo  $\text{C}_{1-4}$ alkoxykarbonylem,

R9 je vodíkový atom nebo  $\text{C}_{1-4}$ alkyl,

R10 je vodíkový atom, halogen, nitroskupina,  $\text{C}_{1-4}$ akyl,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxyl,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxykarbonyl,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxykarbonylaminoskupina,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxy- $\text{C}_{1-4}$ alkoxykarbonylaminoskupina nebo trifluormethyl a

R11 je vodíkový atom, halogen,  $\text{C}_{1-4}$ alkyl nebo  $\text{C}_{1-4}$ alkoxyskupina, nebo její sole.

### 3. Sloučenina podle nároku 1 o vzorci 1\*



kde

R1 je  $\text{C}_{1-4}$ akyl,

R2 je  $\text{C}_{1-4}$ akyl,

R3 je vodíkový atom, chlor, fluor, hydroxymethyl, difluormethoxymethyl nebo radikál  $-\text{CO}-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

jeden ze substituentů R4a a R4b je vodíkový atom a druhý je hydroxyl,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxyl,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxy- $\text{C}_{1-4}$ alkoxyl nebo radikál  $-\text{OR}'$ , nebo jsou R4a a R4b dohromady kyslíkový atom,

jeden ze substituentů R5a a R5b je vodíkový atom a druhý je hydroxyl,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxyl,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxy- $\text{C}_{1-4}$ alkoxyl nebo radikál  $\text{OR}'$ , nebo jsou R5a a R5b dohromady kyslíkový atom,

kde jeden ze substituentů R4a a R4b musí být  $-\text{OR}'$  a/nebo jeden ze substituentů R5a a R5b musí být  $-\text{OR}'$ ,

R6 je vodíkový atom,

R7 je vodíkový atom a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

příčemž

R3a je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl a

R3b je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl, hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkyl,

a kde

R' se zvolí ze skupiny, sestávající z

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

kde

alk je C<sub>1-7</sub>alkylen,

R<sub>8</sub> je vodíkový atom, C<sub>1-10</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkyl substituovaný karboxylem nebo sulfoskupinou (-SO<sub>3</sub>H),

R<sub>9</sub> je vodíkový atom nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,

R<sub>10</sub> je vodíkový atom, halogen, nitroskupina, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl,

C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina,

C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonylaminoskupina nebo trifluormethyl a

R<sub>11</sub> je vodíkový atom, halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxyskupina, nebo sole takových sloučenin.



4. Sloučenina podle nároku 1, mající v nároku 3 vzorec 1\*,

kde

R1 je methyl,

R2 je methyl,

R3 je vodíkový atom, chlor, fluor, hydroxymethyl,  
difluormethoxymethyl nebo radikál -CO-NR3aR3b,

jeden ze substituentů R4a a R4b je vodíkový atom a druhý je C<sub>1-4</sub>alkoxyl  
nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxyl,

jeden ze substituentů R5a a R5b je vodíkový atom a druhý je  
radikál-OR',

R6 je vodíkový atom,

R7 je vodíkový atom a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

příčemž

R3a je vodíkový atom, methyl, ethyl, propyl, 2-hydroxyethyl nebo  
2-methoxyethyl a

R3b je vodíkový atom, methyl nebo ethyl,

a kde

R' se zvolí ze skupiny, sestávající z

-C(O)-NR8R9,

-C(O)-alk-NR8R9,

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

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

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

-C(O)-R8,

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

-C(O)-OR8,

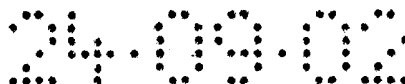
-C(O)-alk-C(O)-OR8,

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

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

kde

alk je C<sub>1-7</sub>alkylen,



R8 je vodíkový atom, C<sub>1-10</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkyl substituovaný karboxylem nebo sulfoskupinou (-SO<sub>3</sub>H),

R9 je vodíkový atom nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,

R10 je vodíkový atom, halogen, nitroskupina, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl nebo trifluormethyl a

R11 je vodíkový atom nebo halogen, nebo sole takové sloučeniny.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde R' označuje -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)-H, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -C(O)-CH<sub>3</sub>, -C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-NO<sub>2</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-O-menthyl, -C(O)-CH<sub>2</sub>-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> a -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

6. Sloučenina podle nároku 1, mající v nároku 3 vzorec 1\*,

kde

R1 je methyl,

R2 je methyl,

R3 je vodíkový atom, chlor, fluor, hydroxymethyl, difluormethoxymethyl nebo radikál -CO-NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>,

jeden ze substituentů R<sub>4a</sub> a R<sub>4b</sub> je vodíkový atom a druhý je C<sub>1-4</sub>alkoxy nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxy,

R<sub>5a</sub> je radikál -OR',

R<sub>5b</sub> je vodíkový atom,

R<sub>6</sub> je vodíkový atom,

R<sub>7</sub> je vodíkový atom a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

příčemž

R3a je vodíkový atom, methyl, ethyl, propyl, 2-hydroxyethyl nebo 2-methoxyethyl a

R3b je vodíkový atom, methyl nebo ethyl,  
a kde

R' se zvolí ze skupiny, sestávající z

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

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

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

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

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

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

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

kde

alk je C<sub>1-4</sub>alkylen,

R<sub>8</sub> je vodíkový atom, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo menthyl,

R<sub>9</sub> je vodíkový atom nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,

R<sub>10</sub> je vodíkový atom, halogen, nitroskupina, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxyl,  
C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl nebo trifluormethyl a

R<sub>11</sub> je vodíkový atom nebo halogen,  
nebo její sole.

7. Sloučenina podle nároku 1, mající v nároku 3 vzorec 1\*,

kde

R<sub>1</sub> je methyl,

R<sub>2</sub> je methyl,

R<sub>3</sub> je vodíkový atom,

jeden ze substituentů R<sub>4a</sub> a R<sub>4b</sub> je vodíkový atom a druhý je C<sub>1-4</sub>alkoxyl  
nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-C<sub>1-4</sub>alkoxyl,

R<sub>5a</sub> je radikál -OR',

R<sub>5b</sub> je vodíkový atom,

R<sub>6</sub> je vodíkový atom,

R7 je vodíkový atom a

X je kyslíkový atom nebo skupina NH,

kde

R' se zvolí ze skupiny, sestávající z

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

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

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

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

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

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

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

kde

alk je C<sub>1-4</sub>alkylen,

R<sub>8</sub> je vodíkový atom, C<sub>1-10</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkyl substituovaný C<sub>1-4</sub>alkoxyem,

R<sub>9</sub> je vodíkový atom nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,

R<sub>10</sub> je vodíkový atom, nitroskupina, C<sub>1-4</sub>alkoxy nebo C<sub>1-4</sub>alkoxy-karbonyl,

R<sub>11</sub> je vodíkový atom,

nebo její sole.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R' označuje -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-C(O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-H,  
-C(O)-CH<sub>3</sub>, -C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-NO<sub>2</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>,  
-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-O-menthyl,  
-C(O)-CH<sub>2</sub>-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(O)-OCH<sub>3</sub>  
nebo -C(O)-C(O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

9. Léčivo, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a/nebo farmakologicky přijatelnou sůl takové sloučeniny spolu s běžnými farmaceutickými pomocnými látkami a/nebo vehikuly.

10. Použití sloučenin podle nároku 1 a jejich farmaceuticky přijatelných solí pro prevenci a léčbu gastrointestinálních onemocnění.

Zastupuje: