

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 548

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1999 - 3397

(22) Přihlášeno: 19.03.1998

(30) Právo přednosti:

24.03.1997 EP 1997/97104961

30.10.1997 DE 1997/19747929

(40) Zveřejněno: 12.04.2000

(Věstník č. 4/2000)

(47) Uděleno: 11.06.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.08.2002

(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP98/01615

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 98/42707

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 471/04

A 61 K 31/4375

A 61 P 1/04

///(C 07 D 471/04, C 07 D 235:00, C
07 D 221:00)

(73) Majitel patentu:

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK
GMBH, Konstanz, DE;

(72) Původce vynálezu:

Simon Wolfgang-Alexander, Konstanz, DE;
Postius Stefan, Konstanz, DE;
Riedel Richard, Bad Waldsee, DE;
Senn-Bilfinger Jörg, Konstanz, DE;
Grundler Gerhard, Konstanz, DE;

(74) Zástupce:

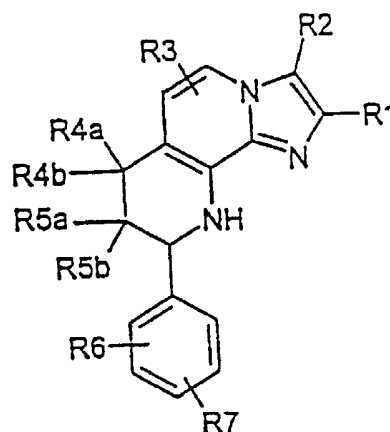
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Tetrahydropyridinové deriváty a farmaceutický
prostředek**

(57) Anotace:

Tetrahydropyridinové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají specifický význam, jsou látky s inhibičním účinkem na sekreci žaludeční kyseliny a s ochranným účinkem na sliznici žaludku a střev a je tedy možno je použít pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení gastrointestinálních onemocnění.



CZ 290548 B6

Tetrahydropyridinové deriváty a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

5

Vynález se týká skupiny nových tetrahydropyridinových derivátů, které je možno užít jako účinné látky pro farmaceutické prostředky.

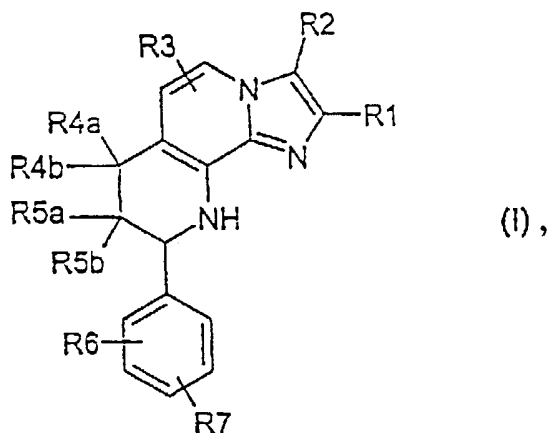
Dosavadní stav techniky

V US 4468400 se popisuje skupina tricyklických imidazo/1,2-*a*-pyridinových derivátů s různými kruhovými systémy, kondenzovanými na základní imidazopyridinovou strukturu, přičemž se uvádí, že popsané látky jsou vhodné pro léčení peptických vředů.

15

Podstata vynálezu

Vynález se týká tetrahydropyridinových derivátů obecného vzorce I



20

kde

R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

25 R2 znamená alkyl nebo hydroxyalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

R3 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

30 jeden ze substituentů R4a a R4b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu, alkoxyalkoxykupinu nebo alkylkarbonyloxykupinu s alkylovými částmi vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří R4a a R4b společně atom kyslíku,

35 jeden ze substituentů R5a a R5b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxykupinu, alkoxykupinu, alkoxyalkoxykupinu nebo alkylkarbonyloxykupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo tvoří R5a a R5b společně atom kyslíku, nebo

jeden ze substituentů R4a a R4b na jedné straně a jeden ze substituentů R5a a R5b na druhé straně vždy tvoří atom vodíku a ostatní skupiny společně tvoří methyldioxykupinu $-O-CH_2-$ nebo ethyldioxykupinu $-O-CH_2-CH_2-O-$,

40

příčemž R4a, R4b, R5a a R5b neznamenají současně atomy vodíku,

5 R6 znamená atom vodíku nebo halogenu, alkyl, alkoxykupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, alkoxyalkoxykarbonylaminoskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylových částech nebo trifluormethyl a

R7 znamená atom vodíku nebo halogenu, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

10 jakož i soli těchto sloučenin.

Alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku může být zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Jako příklady těchto skupin je možno uvést butyl, isobutyl, sek. butyl, terc. butyl, propyl, isopropyl, ethyl a methyl. Nejvýhodnější skupinou je methyl.

15 Hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku znamená některý ze svrchu uvedených alkylových zbytků, substituovaný hydroxyskupinou. Jako příklady je možno uvést hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl a 3-hydroxypropyl. Výhodný je hydroxymethyl.

20 Atomem halogenu ve smyslu vynálezu se rozumí atomy bromu, chloru nebo fluoru.

Alkoxykupina o 1 až 4 atomech uhlíku je zbytek, který kromě atomu kyslíku obsahuje alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Jako příklady je možno uvést butoxykupinu, isobutoxykupinu, sek. butoxykupinu, terc. butoxykupinu, propoxykupinu, isopropoxykupinu a s výhodou ethoxykupinu a methoxykupinu.

Alkoxyalkoxykupina o 1 až 4 atomech uhlíku v každé části znamená jednu ze svrchu uvedených alkoxykupin, substituovanou další alkoxykupinou. Jako příklady je možno uvést 2-(methoxy)-ethoxykupinu ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$).

30 Alkykarbonyloxykupina o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části je karbonyloxykupina, na niž je vázán 1 ze svrchu uvedených alkylových zbytků. Jako příklad je možno uvést acetoxyskupinu ($\text{CH}_3\text{-CO-O-}$).

35 Alkoxykarbonyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkoxylové části znamená karbonylovou skupinu, na niž je vázána jedna ze svrchu uvedených alkoxykupin. Jako příklady je možno uvést methoxykarbonyl ($\text{CH}_3\text{O-C(O)-}$) a ethoxykarbonyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C(O)-}$).

40 Alkoxykarbonylaminoskupina o 1 až 4 atomech uhlíku v alkoxylové části je aminoskupina, která je substituována jedním ze svrchu uvedených alkoxykarbonylových zbytků. Jako příklad je možno uvést ethoxykarbonylaminoskupinu a methoxykarbonylaminoskupinu.

45 Alkoxyalkoxykarbonyl o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkoxykupině je karbonyl, na nějž je vázán 1 ze svrchu uvedených zbytků, tvořených alkoxyalkoxykupinou. Jako příklady je možno uvést 2-(methoxy)ethoxykarbonyl ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$).

Alkoxyalkoxykarbonylaminoskupina o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkoxylové části je aminoskupina, substituovaná jednou ze svrchu uvedených alkoxyalkoxykarbonylových skupin. Příkladem těchto skupin mohou být 2-(methoxy)ethoxykarbonylaminoskupina a 2-(ethoxy)-ethoxykarbonylaminoskupina.

55 Vhodné soli sloučenin obecného vzorce I v závislosti na substituci jsou zvláště všechny adiční soli s kyselinami. Zvláště výhodné jsou farmaceuticky přijatelné soli anorganických a organických kyselin, běžně užívaných ve farmaceutickém průmyslu. Vhodné jsou zejména ve vodě rozpustné i ve vodě nerozpustné adiční soli s kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou,

5 bromovodíkovou, fosforečnou, dusičnou, sírovou, octovou, citronovou, D-glukonovou, benzoovou, 2-(4-hydroxybenzoyl), benzoovou, máselnou, sulfosalicylovou, maleinovou, laurovou, jablečnou, fumarovou, jantarovou, šťavelovou, vinnou, embonovou, stearovou, toluensulfonovou, methansulfonovou nebo 3-hydroxy-2-naftoovou, tyto kyseliny se používají
10 v ekvimolárním poměru nebo v poměru odlišném zejména závislosti na tom, zda jde o jednosytné nebo vícesytné kyseliny.

Soli, které nejsou přijatelné, z farmaceutického hlediska mohou být získávány jako produkty při
10 způsobu výroby účinných látek v průmyslovém měřítku. Tyto soli je pak nutno převést známým způsobem na farmaceuticky přijatelné soli.

Je obecně známo, že deriváty podle vynálezu i jejich soli mohou, například při izolaci v krystalické formě, obsahovat různá množství rozpouštědel. Z tohoto důvodu spadají do rozsahu
15 vynálezu všechny solváty a zvláště hydráty sloučenin obecného vzorce I a také solváty a hydráty jejich solí.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují 3 středy chiralidy. Vynález zahrnuje všech 8 stereo-
20 isomerů, které na základě těchto středů mohou vzniknout, a to v jakémkoliv vzájemném poměru, včetně čistých enantiomerů, které jsou zvláště výhodné.

V případě, že jeden ze substituentů R4a a R4b na jedné straně a jeden ze substituentů R5a a R5b
na druhé straně společně tvoří methyldioxyskupinu nebo ethyldioxyskupinu, jsou 2 substituenty, tvořící některou z uvedených skupin s výhodou ve vzájemné poloze cis.

25 Zvláště je nutno uvést ty deriváty obecného vzorce I v nichž

R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

30 R2 znamená alkyl nebo hydroxyalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

R3 znamená atom vodíku,

35 jeden ze substituentů R4a a R4b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxy-
skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo tvoří R4a a R4b společně atom kyslíku,

40 jeden ze substituentů R5a a R5b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxy-
skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří R5a a R5b společně atom kyslíku,

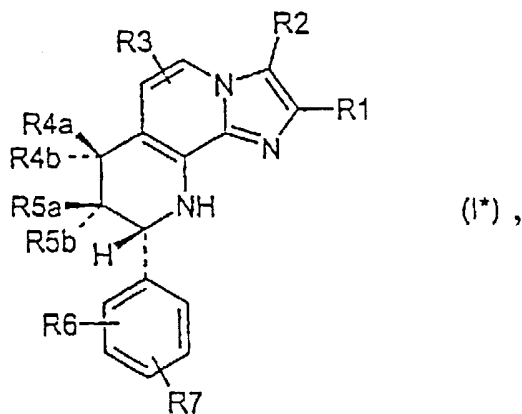
příčemž R4a, R4b, R5a a R5b neznamenaají současně atomy vodíku,

R6 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethyl a

45 R7 znamená atom vodíku nebo halogenu,

jakož soli těchto sloučenin.

Zvláštní provedení vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I*



kde

5 R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R2 znamená alkyl nebo hydroxyalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

10 R3 znamená atom vodíku,

jeden ze substituentů R4a a R4b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxy-
skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

15 jeden ze substituentů R5a a R5b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxy-
skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

přičemž R4a, R4b, R5a a R5b neznamení současně atomy vodíku,

20 R6 znamená atom vodíku nebo halogenu nebo trifluormethyl a

R7 znamená atom vodíku nebo halogenu,

jakož i soli těchto sloučenin.

25 Zvláště je nutno zdůraznit sloučeniny obecného vzorce I*, v nichž

R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

30 R2 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxymethyl,

R3 znamená atom vodíku,

R4a znamená atom vodíku,

35 R4b znamená hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R5a znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R5b znamená atom vodíku,

40 R6 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethyl a

R7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

jakož i soli těchto sloučenin.

5

Ve výhodném provedení se vynález týká derivátů obecného vzorce I*, v nichž

R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

10 R2 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R3 znamená atom vodíku,

R4a znamená atom vodíku,

15

R4b znamená hydroxyskupinu,

R5a znamená hydroxyskupinu,

20 R5b znamená atom vodíku,

R6 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethyl a

R7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

25

jakož i soli těchto sloučenin.

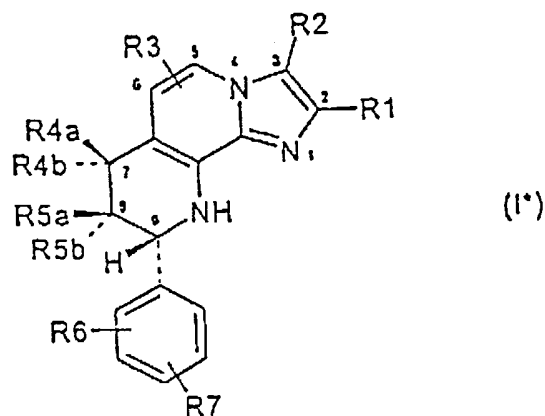
Na základě obecného vzorce I* je možno v následující tabulce 1 nalézt souhrn výhodných sloučenin podle vynálezu. V tabulce jsou uvedeny významy jednotlivých substituentů, pro substituenty R3, R6 a R7 jsou uvedeny také jejich výhodné polohy.

30

Písmeno O mezi substituenty R4a a R4b v tabulce 1 znamená atom kyslíku, tzn., že v uvedeném případě jde o 7-oxosloučeninu.

35 Výhodné jsou také soli derivátů které jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1



R1	R2	R3	R4a	R4b	R5a	R5b	R6	R7
CH ₃	CH ₃	h		O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H	H	OH		H	H	H
CH ₃	CH ₃	H		O	H	H	2-Cl	H
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H	H	2-Cl	H
CH ₃	CH ₃	H		O	H	H	2-Cl	6-Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H	H	2-Cl	6-Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H		O	H	H	2-CF ₃	H
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H	H	2-CF ₃	H
CH ₃	CH ₃	H		O	OH	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	OH	H	H	H
CH ₃	CH ₃	6-Br		O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	6-Br	H	OH	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	6-Cl	H	OH	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	6-Cl	H	OH	OH	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	OH	H	2-Cl	H
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	OH	H	2-Cl	6-Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	OH	H	4-Cl	H
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	OH	H	2-CF ₃	H
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	OH	H	2-NHCO-OCH ₃	6-CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	OH	H	2-NHCO-OC ₂ H ₄ -OCH ₃	6-CH ₃
CH ₃	CH ₂ OH	H		O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	H	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	H		O	H	H	2-Cl	H
CH ₃	CH ₂ OH	H		O	H	H	2-Cl	H
CH ₃	CH ₂ OH	H		O	H	H	2-Cl	6-Cl
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	H	H	2-Cl	6-Cl
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OCH ₃	H	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	H		O	H	H	2-CF ₃	H
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	H	H	2-CF ₃	H
CH ₃	CH ₂ OH	H		O	OH	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	OH	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	6-Br		O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	6-Br	H	OH	H	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	6-Cl	H	OH	H	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	6-Cl	H	OH	OH	H	H	H
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	OH	H	2-Cl	H
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	OH	H	2-Cl	6-Cl
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	OH	H	4-Cl	H
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	OH	H	2-CF ₃	H
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	OH	H	2-NHCO-OCH ₃	6-CH ₃
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	OH	H	2-NHCO-OC ₂ H ₄ -OCH ₃	6-CH ₃

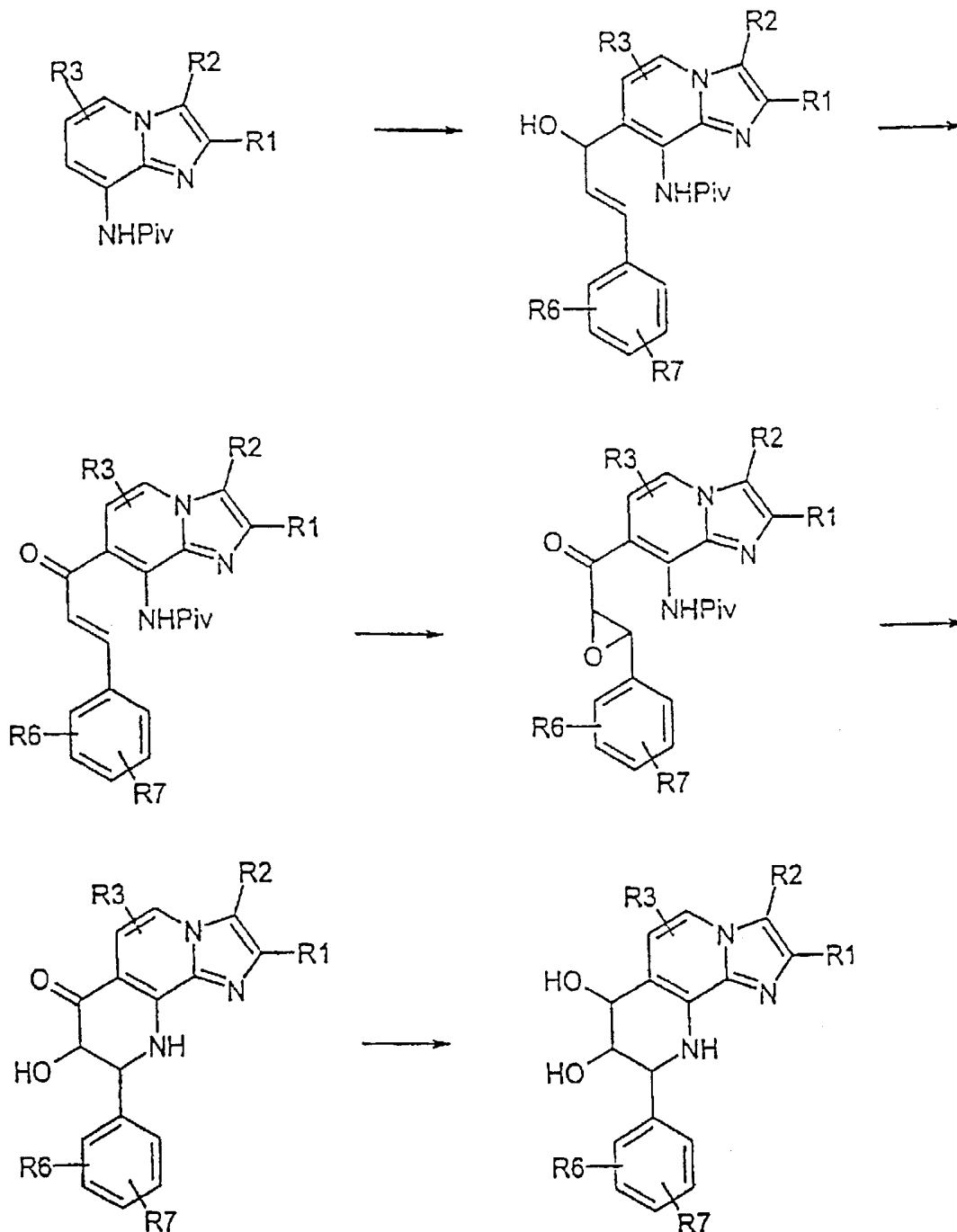
Deriváty podle vynálezu je možno připravit způsobem podle následujících příkladů nebo analogickými postupy při použití příslušných výchozích látek.

- 5) Výchozí látky jsou známé nebo je možno je připravit pomocí postupů, uvedených pro známé látky.

V závislosti na substituci v polohách 7 a 8 (R4a/R4b nebo R5a/R5b) je možno připravit deriváty podle vynálezu při použití N-chráněných 8-aminoimidazo(1,2-a)pyridinových derivátů, které

jsou známe nebo je možno je připravit například podle EP 299470 nebo podle Kaminski a další, J.Med.Chem. 1985, 28, 876–892 podle následujícího reakčního schématu.

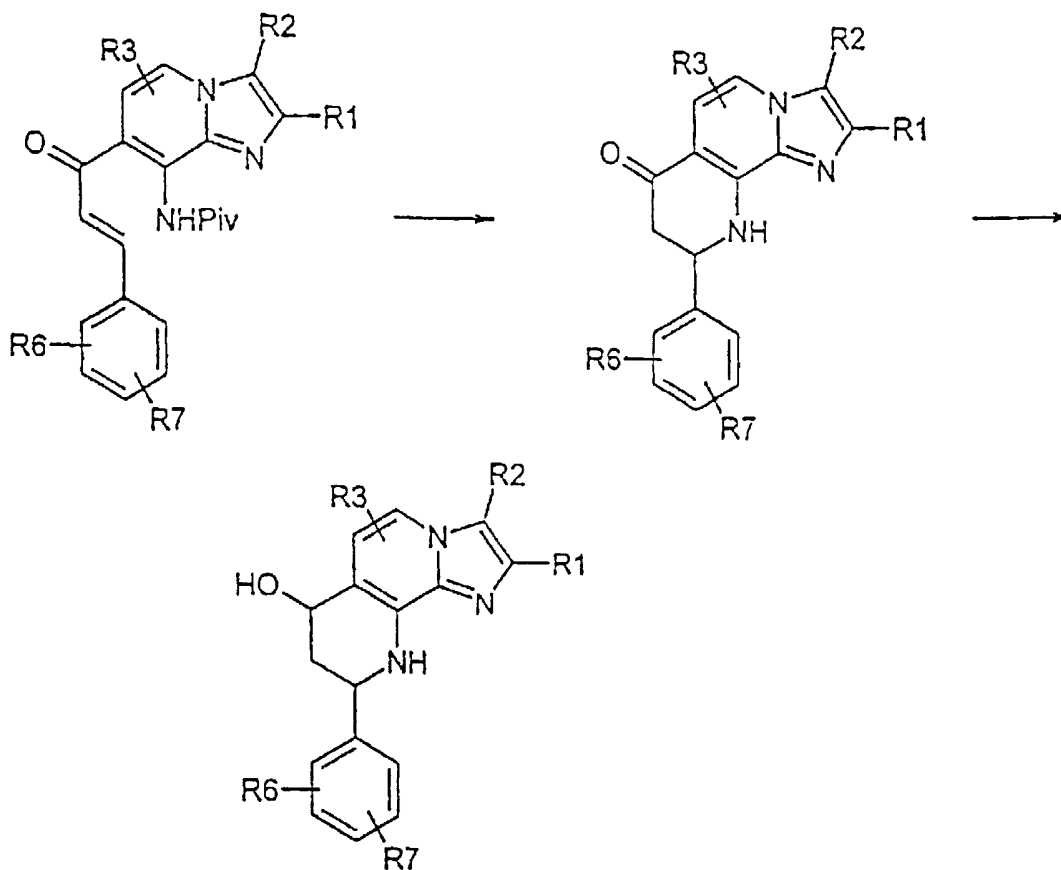
5 Schéma 1:



10 N-chráněné 8-aminoimidazo(1,2-a)pyridinové deriváty (Piv v reakčních schématech znamená běžnou ochrannou skupinu, zvláště pivaloyl), deprotonované v poloze 7 se nechávají reagovat s aldehydem kyseliny skořicové. Adiční produkt se nejprve oxiduje, například oxidem mangan-
 10 nitým a pak epoxiduje, například peroxidem vodíku. Za silně bazických a pak silně kyselých

podmínek se odstraní ochranná skupina a uzavře se kruh. Redukci ketoskupiny je popřípadě možno uskutečnit například působením hydroborátu sodíku.

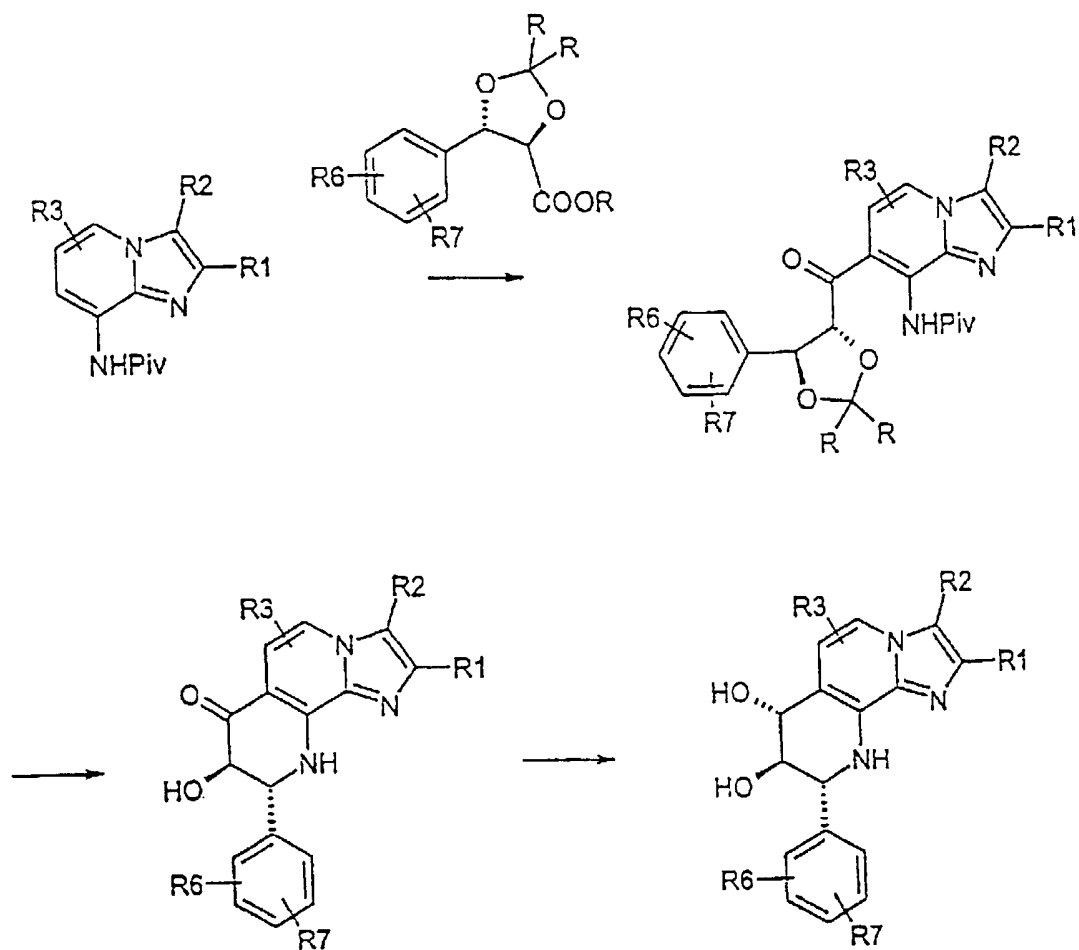
5 Schéma 2:



Místo epoxidace podle schématu 1 je možno odstranit ochrannou skupinu a uzavřít kruh v silně kyselém prostředí. Pak je popřípadě možno uskutečnit redukcí na alkohol, kterou je možno provést působením hydroborátu sodíku.

10

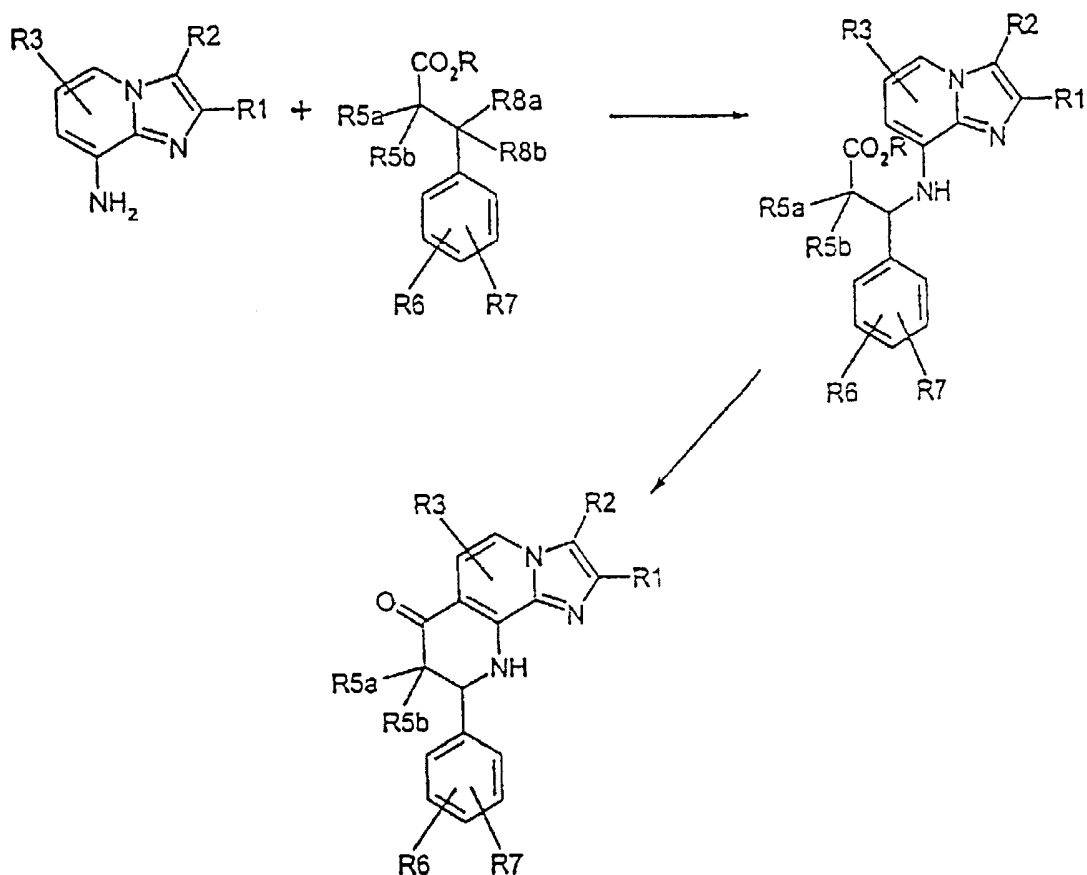
Schéma 3:



Svrchu uvedené reakční schéma představuje příklad enancioselektivní výroby, přičemž jako výchozí látka se užíví tytéž N-chráněné imidazo(1,2-a)pyridinové deriváty jako ve schématu 1. Tyto výchozí látky v depratonové formě se nechají reagovat s enantiomerně čistými dioxolany za vzniku kondenzačního produktu, který je možno cyklizovat v silně kyselém prostředí za současného odstranění ochranných skupin. Následnou redukcí ketoskupiny působením hydroborátu sodného podobně jako ve schématu 1 se získá výsledný produkt s více než 90% enantiomerní čistotou.

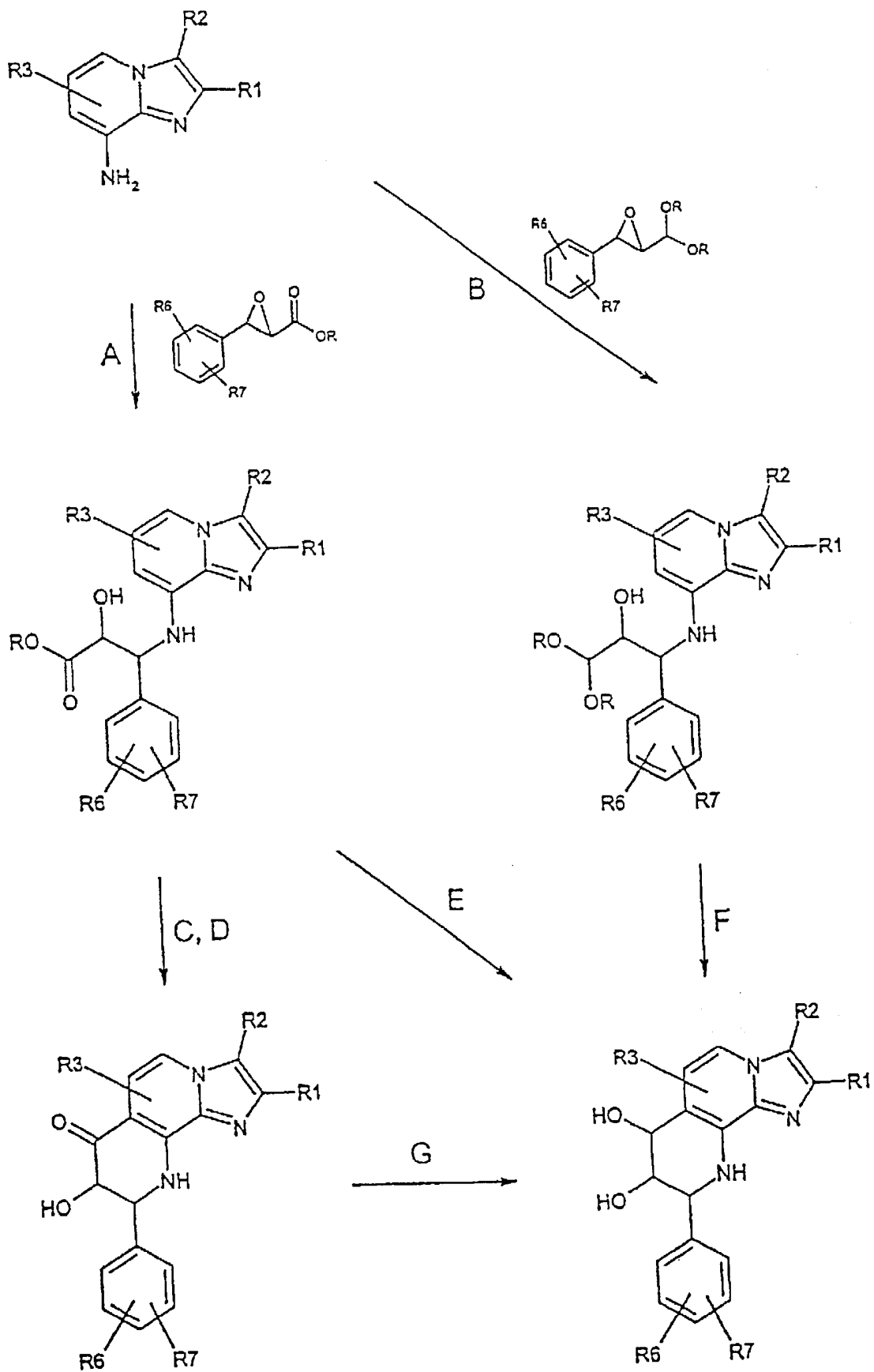
10

Schéma 4:



- Vychází se ze svrchu uvedených 8-aminoimidazo(1,2-a)pyridinových derivátů, přičemž sloučeniny, substituované na 8-aminoskupině se získají alkyací při použití vhodných alkylačních látek s příslušnými substituenty (například R8a = atom vodíku, R8b = atom halogenu) nebo reaktivní alkyací při použití příslušně substituovaných ketonů (R8a a R8b společně tvoří atom kyslíku), užívá se redukčních činidel, například kyanohydroborátu sodného, kruh se uzavře v přítomnosti katalyzátoru bazické nebo kyselé povahy za vzniku cyklických ketonů, které mohou být převedeny na požadované výsledné produkty vhodnými chemickými přeměnami, tak jak jsou znázorněny například v reakčních schématech 1 a 2. V případě potřeby je možno skupinu CO₂R v počátečních stupních rovněž redukovat (aldehydový stupeň) před cyklizací, čímž vznikají 7-hydroxysubstituované deriváty, které je možno převést na vhodné výsledky produkty oxidačními a redukčními postupy.

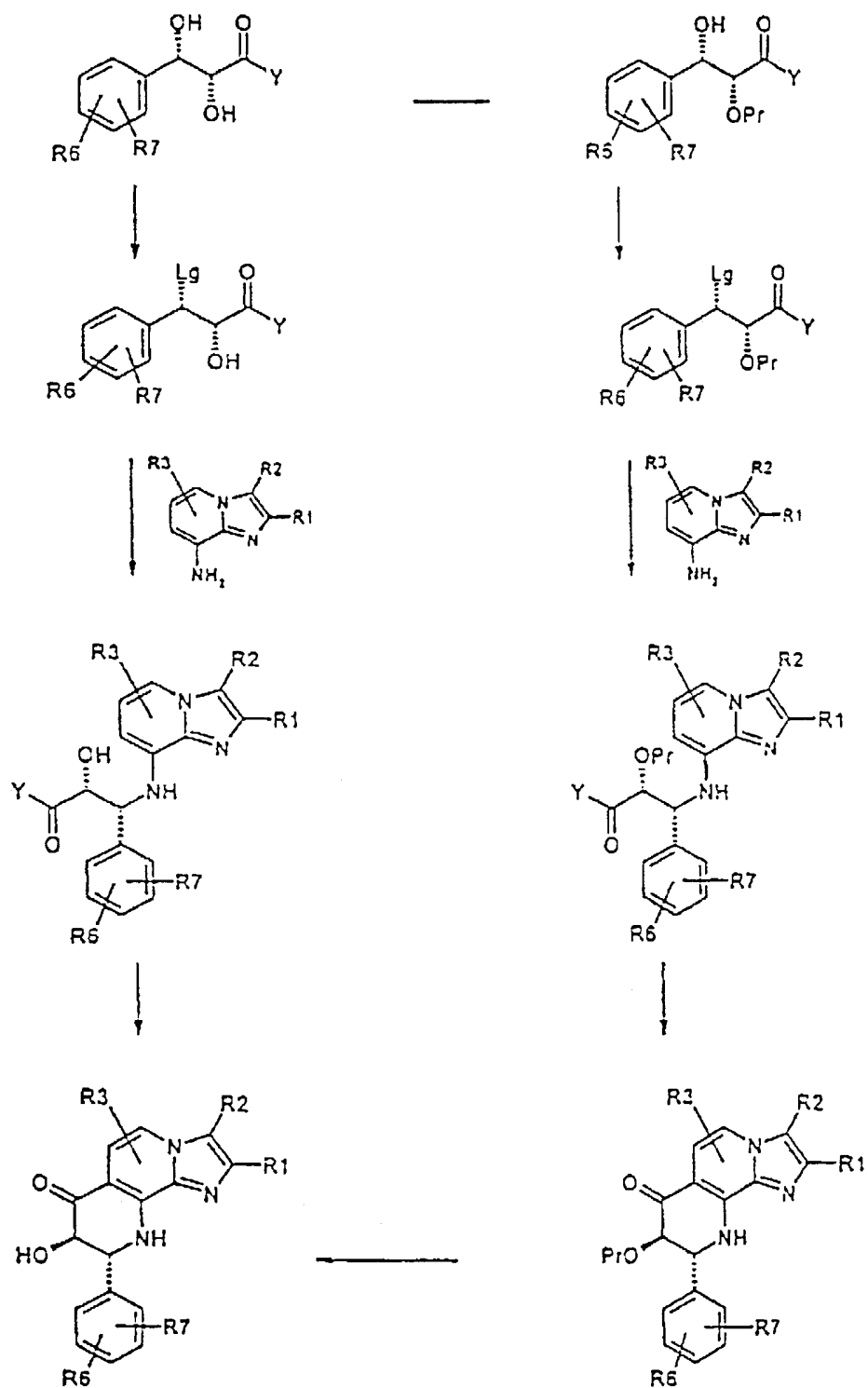
Schéma 5:



5 Ve zvláštním provedení postupu, který je znázorněn ve schématu 4, kde R5a a R8a znamenají atomy vodíku a R5b a R8b společně tvoří atom kyslíku se postupuje tak, že se nejprve uvede 8-aminoimidazo(1,2-a)pyridin do reakce s esterovými deriváty kyseliny epoxyskořicové s regio-
selektivním otevřením epoxidového kruhu (A). Produkt této reakce se cyklizuje za aprotických
10 bazických podmínek (C). Alternativně je také možno směs hydrolyzovat a volný derivát kyseliny karboxylové pak cyklizovat za kyselých podmínek (D). V obou případech je pak možno keto-
skupinu redukovat na alkohol (G), jak již bylo uvedeno v reakčním schématu 1, například při
použití hydroborátu sodného. V případě, že se 8-aminoimidazo(1,2-a)pyridinový derivát nechá
15 reagovat s chráněným derivátem aldehydu kyseliny epoxyskořicové (B), je možno uzavřít
v produktech kruh v kyselém prostředí po odstranění acetalové ochranné skupiny (F). Je také
možno redukovat esterovou funkci na aldehyd a pak uskutečnit cyklizaci v kyselém prostředí (E).
Obě redukce ketoskupiny a uzavření kruhu v aldehydovém stupni je možno uskutečnit enancio-
selektivně, takže při použití odpovídajících enanciomerně čistých epoxyderivátů je možná
enancioselektivní syntéza.

15

Schéma 6:



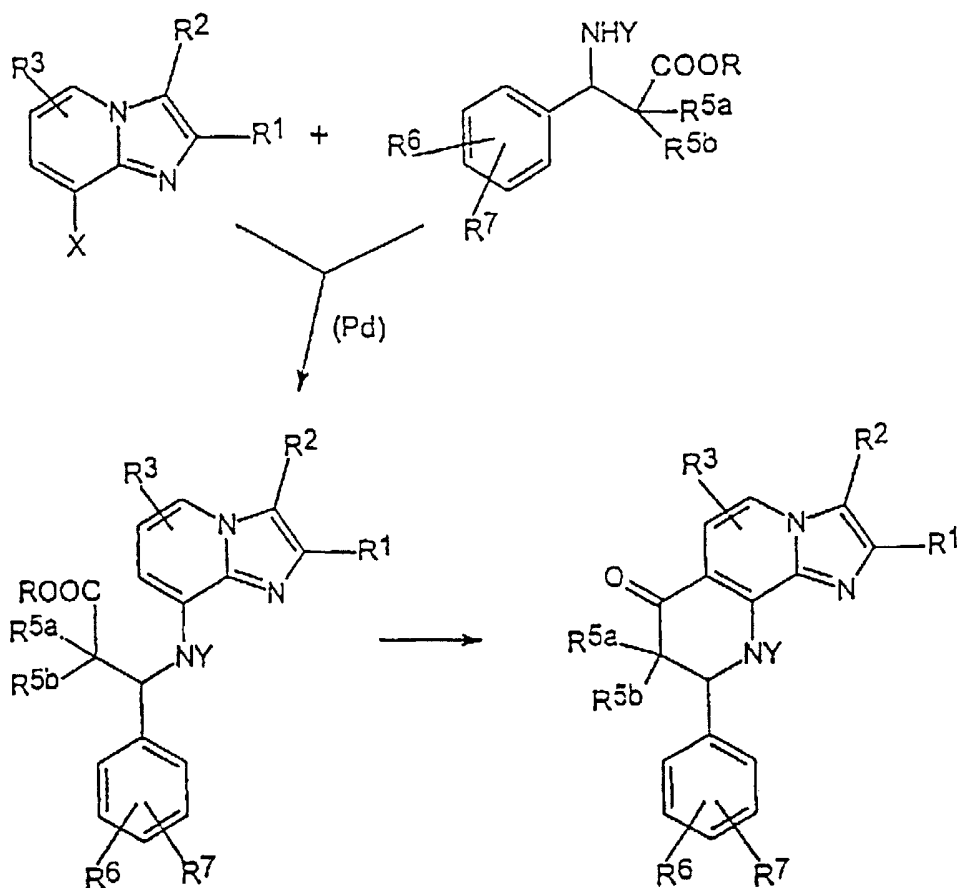
Pr = ochranná skupina

Lg = odštěpitelná skupina

Y = H, OR, NR₂, atom halogenu apod.

- V dalším provedení schématu 4 je popsána enancioselektivní syntéza. Postupuje se tak, že se derivát kyseliny hydroxyskořicové aktivuje na benzylové skupině přímo nebo po zavedení ochranné skupiny na druhou hydroxyskupinu. Vzniklý produkt se nechá reagovat s 8-aminoimidazo(1,2-a)pyridinem. Uzávěr kruhu se pak uskuteční například za bazických podmínek.
- 5 Redukční stupeň, který pak v případě potřeby následuje, se provádí analogickým způsobem jako v reakčním schématu 3.

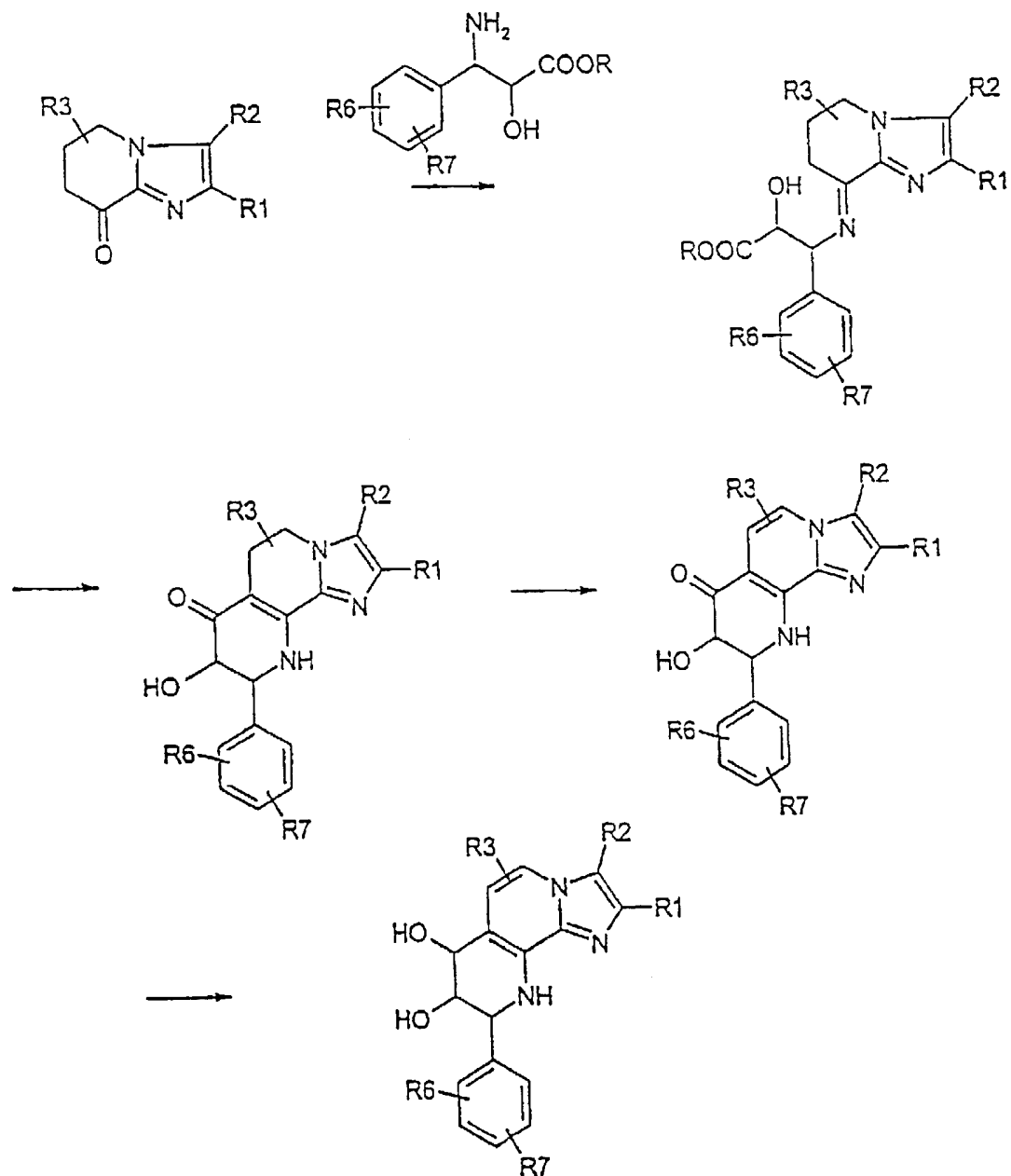
Schéma 7:



10

- 8-halogenimidazo(1,2-a)pyridinové deriváty, v nichž X znamená atom halogenu se nechají reagovat s příslušně substituovanými beta-fenyl-beta-aminokyselinami v přítomnosti katalyzátorů ze skupiny těžkých kovů, výhodně je Pd. Vznikají substituované aminy, které je pak možno cyklizovat způsobem podle schématu 4. Místo skupiny COOR je také možno užít aldehydovou skupinu, jak již bylo uvedeno ve schématu 4, v případě potřeby i ve formě acetalu.
- 15 Y znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu, kterou je možno odstranit před uzavřením kruhu nebo po něm.

Schéma 8:



5 Vychází se z imidazolu, který je známý nebo může být připraven známým způsobem a uzavření kruhu, popřípadě po zavedení ochranné skupiny na hydroxyskupinu může být příznivě ovlivněno přítomností enaminu (rovnovážný stav). Po zavedení dvojné vazby oxidací je možno uskutečnit redukci ketoskupiny na alkohol způsobem podle schématu 1.

10 Ve svrchu uvedených schématech znamená R alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku. V esterových skupinách je možno použít jinou odštěpitelnou skupinu než zbytek -OR nebo ještě další skupiny, pokud se bere v úvahu jejich možná funkce.

15 Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R4a/R4b nebo R5a/R5b znamenají alkoxykupinu, alkoxyalkoxykupinu nebo alkylkarbonyloxykupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části je možno připravit běžným způsobem, například alkylací nebo acylací z odpovídajících sloučenin, v nichž uvedené substituenty znamenají hydroxyskupiny.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R2 znamená hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo odpovídající výchozí látky v reakčních schématech 1 až 8 je možno získat z odpovídajících esterů a aldehydů redukcí, například působením hydroborátu sodného nebo lithiualuminiumhydridu známým způsobem, například podle WO 94/18199. V případě potřeby je možno uskutečnit redukcí k získání hydroxyalkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku současně s redukcí ketoskupiny v poloze 8 a zejména v poloze 7 (R4a a R4b společně tvoří atom kyslíku).

Deriváty podle vynálezu je možno izolovat a čistit známým způsobem, například tak, že se rozpouštědlo oddestiluje ve vaku a získaný zbytek se nechá překrystalovat z hodného rozpouštědla nebo se dále čistí některým z běžných postupů, například chromatografií na sloupci s náplní vhodného materiálu.

Soli derivátů podle vynálezu je možno získat tak, že se derivát rozpustí ve vhodném rozpouštědle, například v chlorovaném uhlovodíku, jako methylchloridu nebo chloroformu nebo alifatickém alkoholu s nízkou molekulovou hmotností, například ethanolu nebo izopropanolu s obsahem požadované kyseliny a pak se dále přidává požadovaná kyselina. Sůl se získá tak, že se směs zfiltruje, sůl se vysráží přidáním rozpouštědla, v němž není rozpustná nebo odpařením rozpouštědla. Získanou sůl je možno převést alkalizací nebo okyselením na volnou látku, kterou je pak opět možno převést na jinou sůl. Tímto způsobem je možno převést soli, které nejsou přijatelné z fyziologického hlediska na farmaceuticky přijatelné soli.

Čisté enantiomery, zvláště čisté enantiomery vzorce I' je možno získat obvyklými postupy, například enancioselektivní syntézou, která je popsána ve schématu 3, chromatografickým dělením na chirálních sloupcích, tvorbou derivátu s chirálními pomocnými reakčními činidly, následným oddělením diastereomerů a odstraněním pomocné chirální skupiny, tvorbou solí s chirálními kyselinami s následným oddělením solí a uvolněním požadované látky ze solí nebo frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla.

Součást podstaty vynálezu tvoří také postupy, popsané ve schématech, zejména postupy a meziprodukty ze schémat 1 až 7. Jde zvláště o meziprodukty, které mohou být izolovány před cyklizačním stupněm.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu. Je zřejmé, že analogickými postupy by bylo možno připravit další sloučeniny podle vynálezu. V příkladech znamená zkratka ee přebytek enantiomeru.

Příklady provedení vynálezu

Výsledné produkty

Příklad 1

2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo(1,2-h)(1,7)naftyridin-7-on

Roztok 4,5g 2,3-dimethyl-7-(3-fenyl-1-oxo-2-propenyl)-8-pivaloylaminoimidazo(1,2-a)pyridinu ve 30 ml dioxanu se smísí s 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, směs se vaří 8 hodin pod zpětným chladičem, pH se upraví na 7,0 přidáním 2N roztoku hydroxidu sodného za chlazení a pak se směs extrahuje 3×50 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší uhlíčitanem draselným a odpaří do sucha ve vakuu. Získaný viskózní olej se chromatografuje na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a petroletheru 1:1 jako elučního činidla. Získá se 2,6 g produktu s teplotou tání 138 až 140 °C.

Příklad 2

9-(2-chlorfenyl)-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo(1,2-h)(1,7)naftyridin-7-on

5

Výslednou látku s teplotou tání 80 až 82 °C je možno připravit ve výtěžku 73 % analogickým způsobem jako v příkladu 1 při použití 7-/3-(2-chlorfenyl)-1,oxo-2-propenyl/-8-pivaloylamino-2,3-dimethylimidazo(1,2-a) jako výchozí látky.

10

Příklad 3

9-(2,6-dichlorfenyl)-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-on

15

Výsledný produkt s teplotou tání 248 až 249 °C je možno připravit způsobem podle příkladu 1 ve výtěžku 41 % při použití 7-/3-(2,6-dichlorfenyl)-1-oxo-2-propenyl/-8-pivaloylamino-2,3-dimethylimidazo/1,2-a/pyridinu.

20

Příklad 4

9-(2-trifluormethylfenyl)-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-on

25

Výsledný produkt se teplotou tání 184 až 185 °C je možno získat způsobem podle příkladu 1 ve výtěžku 41 % při použití 7-/3-(2-trifluormethylfenyl)-1-oxo-2-propenyl/-8-pivaloylamino-2,3-dimethylimidazo/1,2-a/pyridinu.

30

Příklad 5

7-hydroxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin

35

Suspenze 1 g 2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-onu v 15 ml methanolu se smísí při teplotě místnosti se 450 mg hydroborátu sodného, který se přidá po malých podílech. Výsledný žlutavý roztok se ještě 2 hodiny míchá a pak se zředí směsí ledu a vody. Vytvořená sraženina se odfiltruje za odsávání a promyje se malým množstvím chladného 2-propanolu, čímž se získá 800 mg výsledného produktu s teplotou tání 210 až 212 °C.

40

Příklad 6

9-(2-chlorfenyl)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/-naftyridin

45

Výsledný produkt s teplotou tání 150 až 152 °C je možno získat způsobem podle příkladu 5 ve výtěžku 73 % při použití 9-(2-chlorfenyl)-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-onu.

Příklad 7

9-(2,6-dichlorfenyl)-7,-hydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin

5

Výsledný produkt s teplotou tání 155 až 157 °C je možno připravit způsobem podle příkladu 5 ve výtěžku 72 % při použití 9-(2,6-dichlorfenyl)-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-onu.

10

Příklad 8

9-(2-trifluormethylfenyl)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin

15

Výsledný produkt s teplotou tání 145 až 147 °C je možno připravit způsobem podle příkladu 5 ve výtěžku 72 % při použití 9-(2-trifluormethylfenyl)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-onu.

20

Příklad 9

8-hydroxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-on

25

Na roztok 500 mg 2,3-dimethyl-7-(2,3-epoxy-1-oxo-3-fenylpropyl)-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridinu v 5 ml bezvodého ethanolu se za energického míchání působí 95 mg hydroxidu lithného, směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se zchladí na ledové lázni až na 0 °C. Vytvořené krystalky se odfiltrují za odsávání a promyjí se malým množstvím chladného ethanolu. Po usušení ve vysokém vakuu se pevný podíl smísí s 5 ml 90% kyseliny sírové při teplotě místnosti a směs se ještě hodinu míchá. Pak se směs neutralizuje přidáním chladného 40% roztoku hydroxidu sodného za chlazení ledem. Vytvořená sraženina se odfiltruje a pak se suší ve vakuu. Tímto způsobem se získá 145 mg produktu s teplotou tání 232 až 234 °C.

30

35 Příklad 10

7,8-dihydroxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin

40

700 mg 8-hydroxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-onu se uvede do suspenze v 15 ml methanolu a přidá se po částech za míchání 200 mg hydroborátu sodného při teplotě místnosti. Směs se míchá 2 hodiny a pak vlije do 100 ml směsi vody a ledové drti. Vytvoří se sraženina, která se odfiltruje, krátce se suší ve vakuu a pak se nechá překrystalovat z malého množství 2-propanolu, čímž se získá 500 mg výsledného produktu s teplotou tání 150 až 152 °C.

45

Příklad 11

(8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-on

50

10,8 g, 24 mmol 2,3-dimethyl-7-/(2S,3R)-2,3-O-isopropyliden-3-fenylpropan-1-on-1-yl/-8-pivaloylimidazo/1,2-a/pyridinu (ee vyšší než 95 %, Daicel Chiralcel HPLC) se přidá do 50 ml 70% kyseliny sírové za chlazení ledem v průběhu 4 minut. Vytvoří se suspenze, která se po 55 30 minutách změní na oranžový roztok. Po skončeném přidání se ledová lázeň odstraní a směs se

míchá při teplotě místnosti. Po 5 hodinách se vlije reakční roztok do směsi ledu a vody a přidá se dichlormethan, načež se směs upraví na pH 8 při použití 6N roztoku hydroxidu sodného a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vodná fáze se 2× extrahuje dichlormethanem. Organické fáze se spojí a promyjí se malým množstvím destilované vody. Pak se organická vrstva vysuší bezvodým síranem sodným zfiltruje a odpaří ve vaku na rotačním odpařovači. Koncentrovaný odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsi dichlormethanu a methanolu 100:1 jako elučního činidla. Hlavní frakce se odpaří, rozpustí v ethylacetátu, výsledný produkt z roztoku krystalizuje jako žlutá pevná látka. Tato krystalická sraženina se odfiltruje za odsávání a suší do konstantní hmotnosti ve vakuu při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 57 % se získá 4,22 g produktu s teplotou tání 231 až 234 °C (ee je vyšší než 95 %, Diacel Chiralcel HPLC).

Příklad 12

(7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]/1,7/-naftyridin

6 g, 19,52 mmol (8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]/1,7/naftyridin-7-onu (ee vyšší než 90 %, Daicel Chiralcel HPLC) se uvede do suspenze v 60 ml methanolu a roztok se zchladí na -5 až 0 °C v lázni ledu a methanolu. Při téže teplotě se přidá 0,81 g, 21,47 mmol hydroborátu sodného v průběhu 0,5 h, přičemž se vyvine plyn. Po skončeném přidávání se směs ještě 10 minut míchá a pak se odpaří ve vakuu na rotačním odpařovači při teplotě lázně 40 °C. Vzniklý olejovitý zbytek se smísí s destilovanou vodou a směs se 3× extrahuje chloroformem. Organické fáze se spojí, promyjí se malým množstvím vody, vysuší bezvodým síranem sodným a zfiltrují. Filtrát se odpaří ve vakuu na rotačním odpařovači po přidání acetonu. V průběhu tohoto odpařování dojde ke krystalizaci výsledného produktu. Sraženina se odfiltruje, promyje se acetonem a suší do stálé hmotnosti při teplotě 50 °C ve vakuové sušicí peci. Tímto způsobem se ve výtěžku 85,3 % získá 5,15 g produktu jako bezbarvé krystalické látky s teplotou tání 206 až 209 °C (ee je vyšší než 90 %, Daicel Chiralcel HPLC).

Příklad 13

(7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]/1,7/-naftyridin

2 g matečného louhu z příkladu 12 se chromatografuje na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a methanolu 19:1, čímž se získá 0,35 g výsledného produktu ve formě oleje, který po přidání ethylacetátu krystalizuje, pevná látka má teplotu tání 199 až 200 °C (ethylacetát).

Příklad 14

(8R,9R)-3-formyl-8-hydroxy-2-methyl-7-oxo-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]/1,7/naftyridin

1 g (8R,9R)-8-hydroxy-2,3-dimethyl-7-oxo-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]/1,7/naftyridinu se rozpustí ve 20 ml bezvodého chloroformu a přidá se 5 g manganistanu draselného. Směs se míchá 40 dnů při teplotě místnosti a pak se pevný podíl odfiltruje. Filtrát se 2× chromatografuje na silikagelu při použití směsi dichlormethanu a methanolu 13:1 jako elučního činidla, čímž se získá 0,07 g produktu ve formě polotuhé látky.

Příklad 15

(7R,8R,9R)-3-hydroxymethyl-7,8-dihydroxy-2-methyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-
/1,2-h//1,7/naftyridin

5

0,07 g (8R,9R)-3-formyl-8-hydroxy-2-methyl-7-oxo-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-
/1,2-h//1,7/naftyridinu se rozpustí v 5 ml bezvodého methanolu a přidá se 0,1 g hydroborátu
sodného. Směs se 30 minut míchá a pak se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se dělí mezi vodu
a chloroform. Organická vrstva se oddělí, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří. Produkt
10 se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi dichlormethanu a methanolu 9:1,
čímž se získá 0,05 g produktu v polotuhém stavu.

¹H-NMR(CD₃OH, 400MHz), delta = 1,90 (s, 3H, 2-CH₃), 3,87 (dd, J_{8,9}=9,5Hz, J_{8,7}=8,0Hz,
1H, 8-H), 4,45 (d, J_{9,8}=9,4Hz, 1H, 9-H), 4,79 (bs, 2H, 3-CH₂), 5,42 (d, J_{7,8}=8,0Hz, 1H, 7-H),
15 7,03 (d, J_{6,5}=6,9Hz, 1H, 6-H), 7,35-7,42 (m, 3H, 9-Ph), 7,55 (d, J=7,0Hz, 2H, 9-Ph), 7,77 (d,
J_{5,6}=7,0Hz, 1H, 5-H).

Příklad 16

20

(7S,8R,9R)-7,8-isopropylidendioxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-
h//1,7/naftyridin

0,3 g (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/
25 naftyridinu se rozpustí v 5 ml bezvodého acetonu a přidá se 10 ml bezvodého N,N-di-
methylformamidu, 20 ml 2,2-dimethoxypropanu a 0,68 g kyseliny p-toluensulfonové ve formě
monohydrátu a směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Pak se reakční směs dělí mezi vodu
a dichlormethan. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a vysuší bezvodým síranem
sodným. Po odpaření rozpouštědla se odparek chromatografuje na silikagelu při použití směsi
30 ethylacetátu a methanolu 20:1 jako elučního činidla, čímž se získá 0,2 g produktu ve formě
bezbarvých jehličkovitých krystalků s teplotou tání 231 až 232 °C za rozkladu (diethylether).

Výchozí látky

35 A. 2,3-dimethyl-7-(3-fenyl-1-oxo-2-propenyl)-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridin

Metoda A

40 a) 7-tributylstannyl-2,3-dimethyl-8-pivaloyl-aminoimidazo/1,2-a/pyridin

Roztok 1 g 2,3-dimethyl-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridinu ve 40 ml diethyletheru se
zpracovává tak, že se po kapkách přidá 8 ml 1,5 M terc.butyllithia v n-pentanu při teplotě
-78 °C. Směs se 15 minut míchá a pak se k ní přidá 3,3 ml chloridu tri-n-butylcínu. Vnitřní
45 teplota směsi se pak nechá stoupnout na teplotu místnosti a směs se vlije do směsi vody a ledu
a 3× se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí, promyjí se malým množstvím vody a suší
uhlíčanem draselným. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a získaný olej se chromatografuje
na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a petroletheru 1:3 jako elučního činidla. Tímto
způsobem se získá 1,3 g 7-tributylstannyl-2,3-dimethyl-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridi-
nu ve formě viskózního oleje.

50

b) 2,3-dimethyl-7-(3-fenyl-1-oxo-2-propenyl)-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridin

Roztok 1 g produktu z předchozího stupně v 15 ml tetrahydrofuranu se zpracovává postupným
přidáváním 85 mg chloridu lithného, 60 mg bis(acetonitril)paladium (II) chloridu a 340 mg
55 chloridu kyseliny skořicové. Směs se míchá 3 hodiny při 60 °C. Vznikne žlutavá sraženina, která

se odfiltruje za odsávání po zchlazení směsi na 0 °C a promyje se malým množstvím tetrahydrofuranu a diethyletheru. Po vysušení ve vakuu se získá 720 mg produktu ve formě hydrochloridu s teplotou tání 263 až 265 °C za rozkladu.

5 Metoda B

a) 2,3-dimethyl-7-(3-fenyl-1-hydroxy-2-propenyl)-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridin

10 K energicky míchanému roztoku 41 g 8-pivaloylamino-2,3-dimethylimidazo/1,2-a/pyridinu se přidá při teplotě -78 °C pod argonem 320 ml běžně dodávaného 1,5M roztoku terc. butyl lithia v n-pentanu tak, aby teplota nepřekročila -70 °C. Směs se míchá ještě 15 minut při teplotě -78 °C, načež se po kapkách přidá roztok 61 g aldehydu kyseliny skořicové v 50 ml bezvodého diethyletheru při vnitřní teplotě směsi nižší než -68 °C. Pak se směs nechá zteplat na teplotu místnosti a opatrně se vlije do směsi vody a ledu a výsledná směs se 3× extrahuje celkovým
15 množstvím 500 ml ethylacetátu. Červenavě zbarvená organická fáze se promyje destilovanou vodou a suší síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Výsledná žlutavá suspenze se smísí s diethyletherem a vzniklé krystalky se odfiltrují za odsávání. Tímto způsobem se získá 30 g výsledného 2,3-dimethyl-7-(3-fenyl-1-hydroxy-2-propenyl)-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridinu s teplotou tání 194 až 195 °C.

20

b) 2,3-dimethyl-7-(3-fenyl-1-oxo-2-propenyl)-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridin

25 K roztoku 35,5 g produktu z předchozího stupně v 900 ml trichlormethanu se přidá 60 g oxidu manganičitého a směs se energicky míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs zfiltruje, filtrát se odpaří do sucha ve vakuu a k získanému oleji se přidá malé množství diisopropyletheru. Vytvořené krystalky se odfiltrují za odsávání, čímž se získá 31,5 g výsledného produktu s teplotou tání 108 až 110 °C.

30 B. 7-/3-(2-chlorfenyl)-1-oxo-2-propenyl/-8-pivaloylamino-2,3-dimethylimidazo/1,2-a/-pyridin

Výsledný produkt s teplotou tání 158 až 160 °C se získá ve výtěžku 42 % ve formě hydrochloridu podle příkladu A, metoda A, odpovídající reakcí s chloridem kyseliny 2-chlorskořicové.

35 C. 7-(3-(2,6-dichlorfenyl)-1-oxo-2-propenyl)/8-pivaloylamino-2,3-dimethylimidazo/1,2-a/-pyridin

40 Výsledný produkt s teplotou tání 218 až 219 °C se získá ve výtěžku 51 % ve formě hydrochloridu způsobem podle příkladu A, metoda A, odpovídající reakcí s chloridem kyseliny 2,6-dichlorskořicové.

D. 7-/3-(2-trifluormethylfenyl)-1-oxo-2-propenyl/8-pivaloylamino-2,3-dimethylimidazo/1,2-a/pyridin

45 Výsledný produkt s teplotou tání 206 až 208 °C je možno získat ve formě hydrochloridu způsobem podle příkladu A, metoda A, odpovídající reakcí s chloridem kyseliny 2-trifluormethylskořicové.

50 E. 2,3-dimethyl-7-(2,3-epoxy-1-oxo-3-fenylpropyl)-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridin

Směs 4 g 2,3-dimethyl-7-(3-fenyl-1-oxo-2-propenyl)-8-pivaloylaminoimidazo(1,2-a/pyridinu v 60 ml acetonu a 400 mg hydroxidu sodného ve 12 ml vody se zpracovává tak, že se za energického míchání při teplotě 30 °C po kapkách přidá 5,6 ml běžně dodávaného 30% vodného peroxidu vodíku v průběhu 20 minut. Pak se směs míchá ještě 30 minut při teplotě 30 °C načež se zchladí na 0 °C a přidá se směs 60 ml vody, 13 g thiosíranu sodného a 30 ml ethylacetátu. Fáze se
55

oddělí a vodná fáze se extrahuje 20 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, promyjí se malým množstvím vody vysuší uhlíčitánem draselným. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu se zbylý olej suší ve vysokém vakuu. Tímto způsobem se v amorfni formě získají 4 g produktu.

- 5 F. 2,3-dimethyl-7-(2S,3R)-2,3-O-isopropyliden-3-fenylpropan-1-on-1-yl/8-pivaloyl-aminoimidazo/1,2-a/pyridin

60 g, 0,245 mmol, 2,3-dimethyl-8-pivaloylaminoimidazo/1,2-a/pyridinu se rozpustí v 1,5 l bezvodého diethyletheru za nepřístupu vody a pod argonem a roztok se zchladí na -75°C . Pak se pomocí duté jehly po kapkách přidává 408 ml, 0,612 mmol roztoku terc. butyllithia (1,5M v n-pentanu) tak, aby teplota nepřevýšila -65°C . Přidávání trvá přibližně 30 minut za vzniku červeně zbarvené suspenze. Po skončeném přidávání se suspenze ještě 30 minut míchá při teplotě -75°C . Pak se připraví roztok 145 g methyl(2S,3R)-2,3-O-isopropyliden-3-fenylpropionátu (ee = 99,05 %, Daicel Chiralcel HPLC) ve 150 ml absolutního THF a 1/3 tohoto roztoku se pomalu přidá po kapkách v průběhu 30 minut při teplotě -65°C ke svrchu uvedené suspenzi. Zbývající množství se pak přidá po kapkách rychleji v průběhu 5 minut, čímž teplota stoupne na -60°C . Po skončeném přidávání se chladicí lázeň odstraní. Po dosažení vnitřní teploty směsi -30°C se přidá ještě 20 ml methanolu a pak při vnitřní teplotě směsi 0°C ještě 200 ml destilované vody. Vodná fáze se oddělí pomocí dělicí nálevky, organická fáze se promyje 5×100 ml destilované vody a pak se organická fáze $3 \times$ extrahuje 10% kyselinou sírovou (200 ml, 50 ml, 50 ml). Fáze s obsahem kyseliny sírové se spojí, přidá se 200 ml dichlormethanu a směs se upraví na pH 2,3 přidáním 10N roztoku hydroxidu sodného za chlazení ledem a za energického míchání. Pak se organická fáze oddělí. Vodná fáze se extrahuje 30 ml dichlormethanu. Dichlormethanové fáze se spojí a $2 \times$ se promyjí malým množstvím destilované vody. Pak se organická fáze vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se hnědý olej, k němuž se přidá 50 ml diethyletheru. Po přidání očkovacích krystalků produkt v průběhu stání přes noc vykristalizuje a krystalky se promyjí diethyletherem. Po usušení krystalků ve vakuu se ve výtěžku 52,5 % získá 57,7 g výsledného produktu s teplotou tání 76 až 80°C ve formě bledě žlutého prášku (ee je vyšší než 99 % Daicel Chiralcel HPLC).

30 Deriváty obecného vzorce I a jejich soli mají farmakologické vlastnosti, které dovolují jejich využití pro výrobu farmaceutických prostředků. Tyto látky vyvolávají inhibici sekrece žaludeční kyseliny a chrání žaludeční a střevní sliznici u teplokrevných živočichů, zvláště u člověka. Sloučeniny podle vynálezu mají v tomto smyslu vysokou selektivnost účinku, výhodné trvání účinku a dobrou účinnost při enterálním podání a současně mají vysokou terapeutickou šířku bez výskytu významnějších vedlejších účinků.

40 Pod pojmem ochranného účinku na sliznici žaludku a střev se rozumí prevence a léčení chorob zažívací soustavy, zvláště zánětlivých stavů a různých poškození, jako jsou žaludeční nebo dvanáctníkové vředy, zánět žaludeční sliznice, funkční poruchy, vzniklé zvýšenou kyselostí nebo působením léků nebo mikroorganismů, například *Helicobacter Pylori*, bakteriálními toxiny, některými protizánětlivými a antirevmatickými látkami, ethanolem nebo také stresem.

45 Účinek derivátů podle vynálezu je zcela neočekávaně významně vyšší než účinek dosud známých látek na různých modelech, na nichž se obvykle stanoví účinnost obdobných látek proti vzniku vředové choroby a účinnost na potlačení sekrece žaludeční kyseliny. Vzhledem ke svým uvedeným vlastnostem jsou deriváty vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli velmi vhodné pro použití v lékařství v případě svrchu uvedených onemocnění.

50 Podstatu vynálezu tedy tvoří také tetrahydropyridinové deriváty obecného vzorce I pro použití k léčení nebo prevenci uvedených chorob.

55 Součástí podstaty vynálezu tvoří rovněž použití tetrahydropyridinových derivátů obecného vzorce I pro výrobu farmaceutických prostředků, určených k léčení svrchu uvedených stavů.

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku, který jako svou účinnou složku obsahuje tetrahydropyridinové deriváty obecného vzorce I a/nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5 Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno připravit pomocí běžných postupů. Účinné látky je možno podávat jako takové nebo s výhodou v kombinaci s farmaceutickými nosiči nebo dalšími pomocnými látkami ve formě tablet, povlěkaných tablet, kapslí, čípků, náplastí, emulzí, suspenzí nebo roztoků, v těchto prostředcích je účinná látka s výhodou obsažena v množství 0,1 až 95 %. Při použití vhodných pomocných látek je možno připravit enterosolventní formy nebo formy s řízeným uvolněním účinné látky a s požadovaným nástupem účinku.

10 Pomocné látky pro výrobu farmaceutických lékových forem jsou známe. Kromě rozpouštědel, látek tvořících gel, základních materiálů pro čípky a dalších přísad, tvořících součást nosiče je možno použít například antioxidační, dispergační emulgační nebo protipěňivé látky, látky pro úpravu chuti, konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, barviva nebo komplexotvorné látky, například cyklodextriny nebo látky, napomáhající vstřebávání.

Zásadně je možno účinné látky podávat perorálně, parenterálně nebo vstřebáváním pokožkou.

20 Obecné je výhodné podávat při perorálním podání účinné látky v denní dávce 0,01 až 20, s výhodou 0,05 až 5 a zvláště 0,1 až 1,5 mg/kg hmotnosti. V případě potřeby je tuto dávku možno rozdělit na několik dílčích dávek, s výhodou 1 až 4 dílčí dávky k dosažení požadovaného výsledku. V případě parenterálního podání a zvláště nitrožilního podání je zpravidla možno použít nižší dávky. Optimální dávka a způsob podání jednotlivých účinných látek určí v jednotlivých případech každý odborník.

25 V případě použití derivátů podle vynálezu a/nebo jejich solí, pro léčení svrchu uvedených onemocnění může farmaceutický prostředek obsahovat také účinné látky z jiných farmaceutických skupin. Příkladem mohou být látky pro uklidnění, jako benzodiazepiny, například Diazepam, protikřečové látky, jako bietamiverin nebo camylofin, anticholinergní látky, jako oxyphencyclimin nebo phencarbamid, místně anestetické látky jako tetracain nebo procain a popřípadě také enzymy, vitaminy nebo aminokyseliny.

30 V této souvislosti mohou být zvláště výhodné kombinace derivátů podle vynálezu se sloučeninami, schopnými vyvolat inhibici sekrece žaludeční kyseliny jako jsou například H₂-blokátory, jako cimetidin nebo ranitidin, inhibitory H⁺/K⁺ – ATP – ázy, jako omeprazol nebo pantoprazol nebo také tzv. periferní anticholinergní látky, jako pirenzepin, telenzepin, kombinace může obsahovat také látky, antagonizující gastrin k dosažení požadovaného účinku a/nebo k vyloučení nebo snížení vedlejších účinků. Deriváty podle vynálezu je dále možno kombinovat s látkami s antibakteriálním účinkem, například s cefalosporiny, tetracykliny, peniciliny, makrolidy, nitroimidazoly nebo solemi bismutu k potlačení *Helicobacter Pylori*. Antibakteriální složky, které je možno využít jsou například mezlocillin, ampicillin, amoxycillin, cefalotin, cefoxitin, cefotaxim, imipenem, gentamycin, amikacin, erytromycin, ciprofloxacin, metronidazol, clarithromycin, azithromycin a kombinace těchto látek, například clarithromycin + metronidazol.

45 Výsledky farmakologických zkoušek

Účinnost derivátů podle vynálezu na inhibici sekrece žaludeční kyseliny a ochranný účinek na sliznici zažívací soustavy je možno prokázat při pokusech na živočišných modelech. V následujících testech jsou sloučeniny označovány číslem, které odpovídá číslu příkladu, v němž se uvádí způsob výroby této látky.

Inhibice sekrece na perfundovaném žaludku krysy

55 V následující tabulce A je shrnuta účinnost derivátů podle vynálezu na sekreci kyseliny, stimulovanou pentagastrinem na perfundovaném žaludku krysy in vivo po nitrožilním podání.

Tabulka A

Sloučenina č.	Dávka mikromol/kg i.v.	Inhibice sekrece %
5	3	100
6	3	100
10	3	100
12	3	100
13	3	100

5

Provedení zkoušky

10 K pokusu se užijí krysy samice CD s hmotností 200 až 250 g při anestezii urethanem 1,5 g/kg i.m. Břicho krysy se po provedení tracheotomie otevře ve střední čáře řezem, vedeným shora dolů a transorálně se zavede PVC katétr do jícnu a další do pyloru tak, aby konce trubice právě vyčnívaly do žaludeční dutiny. Katétr, vedený z pyloru vystupuje ven pravou břišní stěnou postranním otvorem.

15 Po důkladném propláchnutí se žaludkem nechá procházet přibližně 50 až 100 ml teplého fyziologického roztoku chloridu sodného při teplotě 37 °C (0,5 ml/min, pH 6,8 až 6,9, Braun-Unita I). Sekrece kyseliny chlorovodíkové se stanovuje v intervalech 15 minut měření pH pomocí pH-metru 632 se skleněnou elektrodou EA 147 s průměrem 5 mm (Metrohm) a titrací čerstvě připraveným roztokem 0,01 N NaOH do pH 7 (Dosimat 665, Metrohm).

20

20 Sekrece žaludeční šťávy byla stimulována kontinuální infuzí 1 mikrogramu/kg pentagastrinu i.v. (1,65 ml/h) do levé stehenní žíly přibližně 30 minut po ukončení zákroku po stanovení dvou předběžných frakcí. Zkoumané látky byly podány nitrožilně v objemu 1 ml kapaliny/kg v době 60 minut po začátku kontinuální infuze pentagastrinu.

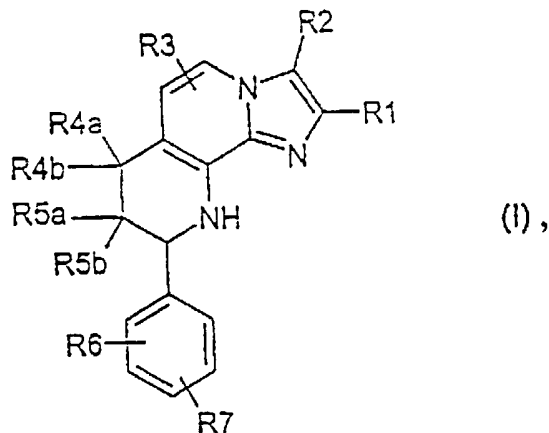
25

25 Tělesná teplota zvířat byla udržována na 37,8 až 38 °C infračerveným světlem a zahřívacími polštářky při automatickém řízení teploty. Čidlo bylo zavedeno do rekta.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Tetrahydropyridinové deriváty obecného vzorce I



kde R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

10 R2 znamená alkyl nebo hydroxyalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

R3 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

15 jeden ze substituentů R4a a R4b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu, alkoxyalkoxykupinu nebo alkylkarbonyloxykupinu s alkylovými částmi vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří R4a a R4b společně atom kyslíku,

20 jeden ze substituentů R5a a R5b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxykupinu, alkoxykupinu, alkoxyalkoxykupinu nebo alkylkarbonyloxykupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo tvoří R5a a R5b společně atom kyslíku, nebo

jeden ze substituentů R4a a R4b na jedné straně a jeden ze substituentů R5a a R5b na druhé straně vždy tvoří atom vodíku a ostatní skupiny společně tvoří methyldioxykupinu $-O-CH_2-$ $O-$ nebo ethyldioxykupinu $-O-CH_2-CH_2-O-$,

25 přičemž R4a, R4b, R5a a R5b neznamenaají současně atomy vodíku,

30 R6 znamená atom vodíku nebo halogenu, alkyl, alkoxykupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, alkoxyalkoxykarbonylaminoskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylových částech nebo trifluormethyl a

R7 znamená atom vodíku nebo halogenu, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

35 jakož i soli, stereoisomery a enantiomery těchto derivátů.

2. Tetrahydropyridinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, v nichž

R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

40

R2 znamená alkyl nebo hydroxyalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

R3 znamená atom vodíku

5 jeden ze substituentů R4a a R4b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxy-
skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří R4a a R4b společně atom
kyslíku,

10 jeden ze substituentů R5a a R5b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxy-
skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří R5a a R5b společně atom
kyslíku,

příčemž R4a, R4b, R5a a R5b neznámají současně atomy vodíku,

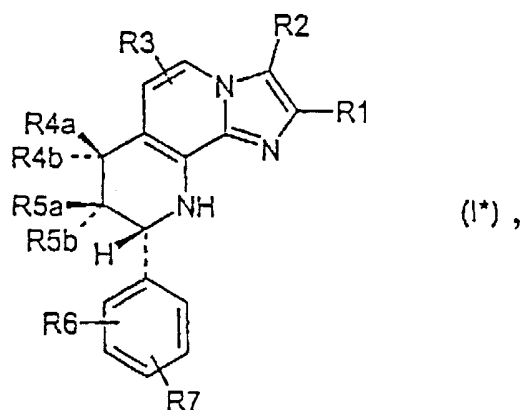
15 R6 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethyl a

R7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

jakož i soli těchto látek.

20

3. Tetrahydropyridinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I*



kde

25 R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R2 znamená alkyl nebo hydroxyalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

R3 znamená atom vodíku,

30

jeden ze substituentů R4a a R4b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxy-
skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

35 jeden ze substituentů R5a a R5b znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, hydroxy-
skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

příčemž R4a, R4b R5a a R5b neznámají současně atomy vodíku,

R6 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethyl a

40

R7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

jakož i soli těchto sloučenin.

5 4. Tetrahydropyridinové deriváty obecného vzorce I* podle nároku 3, kde

R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R2 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxymethyl,

10

R3 znamená atom vodíku,

R4a znamená atom vodíku,

15

R4b znamená hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R5a znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R5b znamená atom vodíku,

20

R6 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethyl a

R7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

25

jakož i soli těchto sloučenin.

5. Tetrahydropyridinové deriváty podle nároku 3 obecného vzorce I*, v nichž

R1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

30

R2 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R3 znamená atom vodíku,

35

R4a znamená atom vodíku,

R4b znamená hydroxyskupinu,

R5a znamená hydroxyskupinu,

40

R5b znamená atom vodíku,

R6 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethyl a

45

R7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

jakož i soli těchto sloučenin.

6. Tetrahydropyridinové deriváty podle nároku 1 ze skupiny

50

7,8-dihydroxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin,

2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-on,

55

9-(2-chlorfenyl)-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-on,

- 9-(2,6-dichlorfenyl)-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-on,
 5 9-(2-trifluormethylfenyl)-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-on,
 7-hydroxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin,
 9-(2-chlorfenyl)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin,
 10 9-(2,6-dichlorfenyl)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/
 naftyridin,
 9-(2-trifluormethylfenyl)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-
 h//1,7/naftyridin,
 15 8-hydroxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin-7-on,
 (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-7,8-dihydroxy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/
 naftyridin,
 20 (8R,9R)-3-formyl-8-hydroxy-2-methyl-7-oxo-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-
 h//1,7/naftyridin,
 (7R,8R,9R)-3-hydroxymethyl-7,8-dihydroxy-2-methyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-
 25 /1,2-h//1,7/naftyridin a
 (7S,8R,9R)-7,8-isopropylidendioxy-2,3-dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-
 h//1,7/naftyridin,
 30 jakož i soli těchto látek.
7. Tetrahydropyridinový derivát podle nároku 6 obecného vzorce I, v konfiguraci 9R nebo jeho
 sůl.
- 35 8. Tetrahydropyridinový derivát podle nároku 1, kterým je (7R,8R,9R)-7,8-dihydroxy-2,3-
 dimethyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo/1,2-h//1,7/naftyridin nebo jeho sůl.
9. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou složku
 40 obsahuje tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farma-
 ceuticky přijatelnou sůl spolu s farmaceutickým nosičem a/nebo pomocnými látkami.
10. Použití tetrahydropyridinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich farma-
 kologicky přijatelných solí pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení a prevenci gastro-
 45 intestinálních onemocnění.

Konec dokumentu
