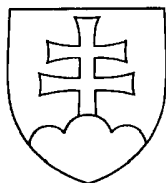


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

623-99

(22) Dátum podania: 05.11.97

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 196 46 298.3,
96118188.0,
197 39 056.0

(32) Dátum priority: 11.11.96, 13.11.96, 05.09.97

(33) Krajina priority: DE, EP, DE

(40) Dátum zverejnenia: 08.10.99

(86) Číslo PCT: PCT/EP97/06096, 05.11.97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07D 471/04,
A 61K 31/47
// (C 07D 471/04,
C 07D 221:00)

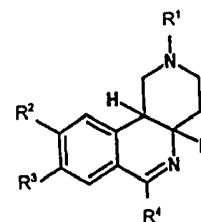
(71) Prihlasovateľ: Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Konstanz, DE;

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

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Benzonaftyridíny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Sú opísané benzonaftyridíny všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ je C₁₋₄-alkyl, R² je hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy, C₃₋₇-cykloalkoxy, C₃₋₇-cykloalkylmetoxy alebo C₁₋₄-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevažne substituovaný fluórom, R³ je hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy, C₃₋₇-cykloalkoxy, C₃₋₇-cykloalkylmetoxy alebo C₁₋₄-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevažne substituovaný fluórom, alebo v ktorom R² a R³ spolu tvoria skupinu C₁₋₂-alkyléndioxy, R⁴ je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R⁵ a R⁶, ktorých význam je uvedený v opisnej časti, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie na liečbu ochorení dýchacieho ústrojenstva alebo dermatóz.



(I)

Benzonaftyridíny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka 6-fenylbenzonaftyridínov, ktoré sa použijú v farmaceutickom priemysle na výrobu farmaceutických prostriedkov.

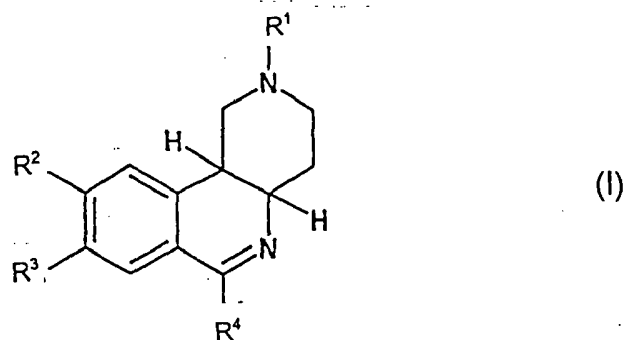
Doterajší stav techniky

Prihláška patentu DE-A-21 23 328 a patent USA 3 899 494 opisujú substituované benzonaftyridíny, ktoré sa vyznačujú významnou inhibíciou zrážania krvných doštičiek. EP 247 971 a WO 91/17 991 zverejňujú 6-fenylbenzonaftyridíny na liečbu zápalových ochorení dýchacích ciest.

Zistilo sa, že ďalej uvedené zlúčeniny so vzorcom I, ktoré sa v ďalšom texte podrobne opisujú a ktoré sa odlišujú od zlúčenín známych z patentu EP 247 971 alebo WO 91/ 17 991, najmä substitúciou na 6-fenyllovom kruhu, majú neočakávané a osobitne výhodné vlastnosti.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka benzonaftyridínov, ktoré majú vzorec I



v ktorom

R¹ je 1-4C-alkyl,

R² je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^3 je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom, alebo v ktorom:

R^2 a R^3 spolu tvoria skupinu 1-2C-alkyléndioxy,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík, hydroxyl, halogén skupina nitro, 1-4C-alkyl, trifluórmetylová alebo 1-4C-alkoxylová skupina,

R^6 je skupina CO- R^7 alebo CO- R^8 , kde:

R^7 je hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy alebo 3-7C-cykloalkylmetoxy a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-pyrolidinylový, 1-piperidylový, 1-hexahydroazepinylový alebo 4-morfolinylový radikál,

a solí týchto zlúčenín.

1-4C-Alkyl znamená nerozvetvený alebo rozvetvený alkylový radikál, ktorý má 1 až 4 uhlíkové atómy. Ako príklady možno uviesť butylový, izobutylový, sek-butylový, propylový, izopropylový a, výhodne, etylový a metylový radikál.

1-4C-Alkoxy znamená radikály, ktoré popri atóme kyslíka obsahujú rozvetvený alebo nerozvetvený alkylový radikál, ktorý má 1 až 4 atómy uhlíka. Ako príklady možno uviesť butoxylový, izobutoxylový, sek-butoxylový, propoxylový, izopropoxylový a výhodne etoxylový a metoxylový radikál.

3-7C-Cykloalkoxy znamená, napríklad, cyklopropyloxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy a cykloheptyloxy, z ktorých sú výhodné cyklopropyloxy, cyklobutyloxy a cyklopentyloxy.

3-7C-Cykloalkylmetoxy znamená, napríklad, cyklopropylmetoxy, cyklobutylmetoxy, cyklopentylmetoxy, cyklohexylmetoxy a cykloheptylmetoxy, z ktorých sú výhodné cyklopropylmetoxy, cyklobutylmetoxy a cyklopentylmetoxy.

Ako 1-4C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom možno napríklad uviesť 2,2,3,3,3-pentafluórpropoxy, perfluóretoxy, 1,1,2,2-tetrafluóretoxy, 1,2,2-trifluóretoxy, trifluórmetyoxy, najmä 2,2,2-trifluóretoxy; výhodný je difluórmetylový radikál.

1-2C-Alkyléndioxy znamená, napríklad, radikály metyléndioxy (-O-CH₂-O-) alebo etyléndioxy (-O-CH₂-CH₂-O-).

Halogén v tomto patente znamená fluór, chlór alebo bróm.

1-8C-Alkoxy znamená radikály, ktoré popri kyslíkovom atóme obsahujú nerozvetvený alebo rozvetvený alkylový radikál, ktorý má 1 až 8 uhlíkových atómov. Ako príklady možno uviesť radikály ako oktyloxy, heptyloxy, pentyloxy, metylbutoxy, etylpropoxy, butoxy, *sek*-butoxy, *terc*-butoxy, propoxy, alebo, výhodne izopropoxy, etoxy alebo metoxy.

1-7C-Alkyl znamená nerozvetvené alebo rozvetvené alkylové radikály, ktoré majú 1 až 7 uhlíkových atómov. Ako príklady možno uviesť radikály heptyl, izoheptyl (5-metylhexyl), hexyl, izohexyl (4-metylpentyl), neohexyl (3,3-dimetylbutyl), pentyl, izopentyl (3-metylbutyl), neopentyl (2,2-dimetylpropyl), butyl, izobutyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl, propyl, izopropyl, etyl alebo metyl.

3-7C-Cykloalkyl znamená cyklopropylový, cyklobutylový, cyklopentylový, cyklohexylový alebo cykloheptylový radikál.

3-7C-Cykloalkylmetyl znamená metylový radikál, ktorý je substituovaný jedným z hore uvedených 3-7C-cykloalkylových radikálov. Ako príklady cykloalkylmetylových radikálov možno uviesť cyklopropylmetyl, cyklobutylmetyl a cyklopentylmetyl.

Vhodné soli zlúčenín, ktoré majú vzorec I, v závislosti od substitúcie, sú všetky adičné soli kyselín, alebo všetky soli so zásadami. Možno uviesť najmä farmakologicky prípustné soli anorganických a organických kyselín a zásad, bežne používané vo farmácii. Na jednej strane sú vhodné najmä vo vode rozpustné adičné soli kyselín a vo vode nerozpustné adičné soli kyselín, s kyselinami, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina D-glukónová, kyselina benzoová, kyselina 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, kyselina maslová, kyselina sulfosalicylová, kyselina maleínová, kyselina laurová, kyselina jablčná, kyselina fumárová, kyselina škoricová, kyselina oxálová, kyselina vínna, kyselina embónová, kyselina stearová, toluénsulfónová kyselina, metánsulfónová kyselina alebo 3-hydroxy-2-naftoová kyselina, pričom v závislosti od toho, či je kyselina

jedno- alebo viacsýtna a od toho, aká soľ sa vyžaduje, pri príprave sa použije ekvimolový kvantitatívny pomer alebo iný vhodný pomer kyseliny a zásady.

Na druhej strane, napríklad v prípade substitúcie karboxylu, sú vhodné aj soli so zásadami. Ako príklady možno uviesť soli alkalických kovov (lítium, sodík, draslík) alebo soli vápnika, hliníka, horčíka, titánu, amónia, meglumínu a guanidínu; aj tu možno pri príprave solí použiť zásady v ekvimolovom kvantitatívnom pomere, alebo v pomere od neho odlišnom.

Farmakologicky neprijateľné soli, ktoré možno pripraviť ako prvé, napríklad, ako produkty pri priemyselnej príprave zlúčenín podľa tohto vynálezu, môžu sa premeniť na farmakologicky prijateľné soli spôsobmi, ktoré sú známe odborníkom, skúseným v danej oblasti.

Podľa odborných poznatkov môžu zlúčeniny podľa tohto vynálezu, ako aj ich soli, napríklad keď sa izolujú v kryštalickej forme, obsahovať rôzne množstvá rozpúšťadiel. Preto sú do rozsahu vynálezu zahrnuté aj všetky solváty a najmä všetky hydráty zlúčenín, ktoré majú vzorec I, ako aj všetky solváty a najmä všetky hydráty solí zlúčenín, ktoré majú vzorec I.

Výhodné zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu sú tie zlúčeniny, v ktorých

R^1 je 1-4C-alkyl,

R^2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík, hydroxyl, halogén, skupina nitro, 1-4C-alkyl, trifluórmetylová alebo 1-4C-alkoxylová skupina,

R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy alebo 3-7C-cykloalkylmetoxy a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-piperidylový, 1-hexahydro-azepinylový alebo 4-morfolinylový radikál,

a soli týchto zlúčenín.

V inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

R^1 je 1-4C-alkyl,

R^2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík, hydroxyl, halogén, skupina nitro, 1-4C-alkyl, trifluórmetylová alebo 1-4C-alkoxylová skupina,

R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy alebo 3-7C-cykloalkylmetoxy a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-piperidylový, alebo 1-hexahydroazepinylový radikál,

a soli týchto zlúčenín.

Zlúčeniny so vzorcom I, ktoré sú výhodné sú tie zlúčeniny, v ktorých

R^1 je metyl,

R^2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, alebo 1-4C-alkoxylová skupina,

R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je hydroxyl, 1-8C-alkoxy, alebo 3-7C-cykloalkoxy a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-7C-alkyl, alebo 3-7C-cykloalkyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-piperidylový, 1-hexahydroazepinylový, alebo 4-morfolinylový radikál,

a soli uvedených zlúčenín.

V ďalšom uskutočnení vynálezu sa poskytujú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

R^1 je metyl,

R^2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, alebo 1-4C-alkoxylová skupina,

R^6 je skupina CO- R^7 alebo CO- R^8 , kde:

R^7 je hydroxyl, 1-8C-alkoxy, alebo 3-7C-cykloalkoxy a

R^8 je N(R^{81}) R^{82} , kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-7C-alkyl, alebo 3-7C-cykloalkyl,

a soli uvedených zlúčenín.

Výhodné zlúčeniny so vzorcom I sú tie zlúčeniny, v ktorých

R^1 je metyl,

R^2 je metoxy alebo etoxy,

R^3 je metoxy alebo etoxy,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík,

R^6 je skupina CO- R^7 alebo CO- R^8 , kde:

R^7 je hydroxyl, alebo 1-8C-alkoxy, a

R^8 je N(R^{81}) R^{82} , kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-4C-alkyl, alebo 5-7C-cykloalkyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-piperidylový, 1-hexahydroazepinylový, alebo 4-morfolinylový radikál,

a soli uvedených zlúčenín.

V inom výhodnom uskutočnení sa poskytujú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

R^1 je metyl,

R^2 je metoxy alebo etoxy,

R^3 je metoxy alebo etoxy,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík,

R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je hydroxyl, alebo 1-8C-alkoxy, a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-4C-alkyl, a soli uvedených zlúčenín.

Zvlášť výhodné zlúčeniny so vzorcom I sú tie zlúčeniny, v ktorých

R^1 je metyl,

R^2 je etoxy,

R^3 je metoxy alebo etoxy,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík,

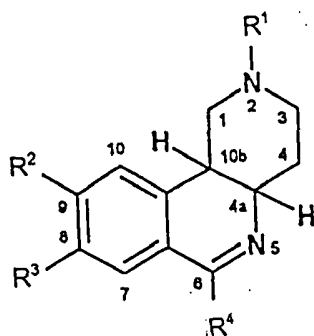
R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je 1-4C-alkoxy, a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého 1-4C-alkyl, alebo 5-7C-cykloalkyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-piperidylový, alebo 1-hexahydroazepinylový radikál, a soli uvedených zlúčenín.

Uvedené zlúčeniny so vzorcom I sú chirálne zlúčeniny, ktoré majú chirálne stredy v polohách 4a a 10b;

číslovanie:



(I)

Tento vynález preto zahŕňa všetky uvedené čisté diastereoméry a čisté enantioméry a ich zmesi v akomkoľvek pomere, vrátane racemátov. Výhodné sú tie zlúčeniny so vzorcom I, v ktorých vodíkové atómy v polohách 4a a 10b sú v

vzájomne jeden k druhému v polohe cis . Uvedené čisté cis enantioméry a ich zmesi v akomkoľvek zmesnom pomere, vrátane racemátov sú veľmi výhodné.

V tejto súvislosti sú veľmi výhodné tie zlúčeniny so vzorcom I, ktoré v polohách 4a a 10b majú rovnakú absolútnu konfiguráciu ako je zlúčenina dihydrochlorid (-)-*cis*-4-amino-3-(3,4-dimetoxy-fenyl)-1-metylpiperidínu, ktorá má optickú otáčavosť $[\alpha]_D^{22} = -57,1^\circ$ (c = 1, metanol), ktorá sa môže použiť ako východiskový materiál a opisuje sa v DE 42 17 401.

Osobitne výhodné sú tie zlúčeniny so vzorcom I, ktoré sa môžu pripraviť z východiskových zlúčenín ako je dihydrochlorid (-)-*cis*-4-amino-3-(3,4-dietoxy-fenyl)-1-metylpiperidínu (príklad F) alebo dihydrochlorid (-)-*cis*-4-amino-3-(3-etoxy-4-metoxy-fenyl)-1-metylpiperidínu (príklad O) a sú vybrané z:

cis-8,9-dietoxy-6-(4-izopropoxykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-8,9-dietoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-8,9-dietoxy-6-(4-N-cyklohexyl-N-izopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis--8,9-dietoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

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

cis--8,9-dietoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis--9-etoxy-8-metoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis--9-etoxy-8-metoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-9-etoxy-8-metoxy-6-[4-(hexahydroazepin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

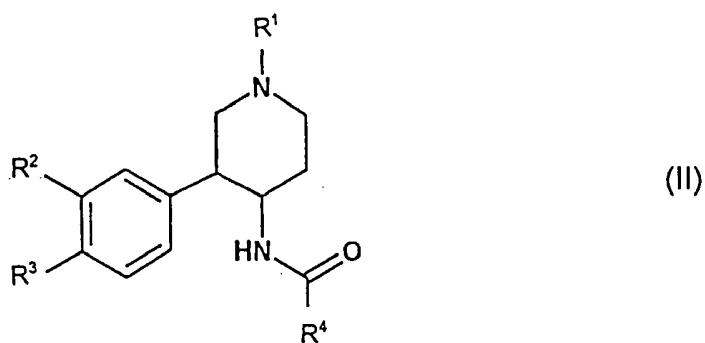
cis-9-etoxy-8-metoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín

a soli týchto zlúčenín.

Enantioméry sa môžu oddeliť známymi spôsobmi (napríklad prípravou a separáciou zodpovedajúcich diastereomérnych zlúčenín) alebo sa môžu pripraviť stereoselektívnymi spôsobmi syntézy. Uvedené spôsoby oddeľovania a syntéz sa opisujú napríklad v EP 247 971 a v DE 42 17 401.

Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy zlúčenín, ktoré majú vzorec I, v ktorých R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú hore uvedený význam, a ich solí. Uvedený spôsob prípravy zahŕňa:

cyklokondenzačnú reakciu zlúčeniny, ktorá má vzorec II



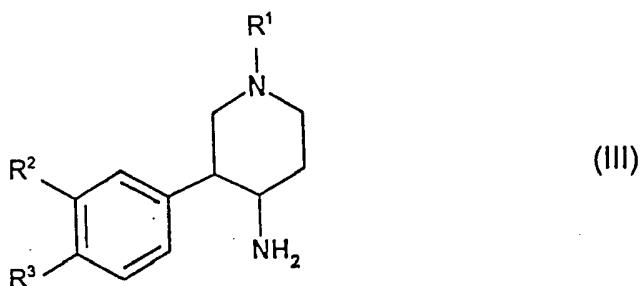
v ktorom R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú hore uvedený význam, a ak sa to vyžaduje, premenu získaných zlúčenín so vzorcom I do formy ich solí, alebo, ak sa to vyžaduje, potom premenu získaných solí zlúčenín so vzorcom I na voľné zlúčeniny.

Ak sa to vyžaduje, možno získané zlúčeniny so vzorcom I derivatizáciou premeniť na iné zlúčeniny so vzorcom I. Napríklad možno zo zlúčenín so vzorcom I, v ktorých R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinami R^5 a R^6 a R^6 je esterová skupina, získať príslušné kyseliny kyslou alebo zásaditou hydrolyzou, alebo príslušné amidy možno pripraviť reakciou s amínmi, ktoré majú vzorec $\text{HN}(R^{81})R^{82}$, v ktorých R^{81} a R^{82} majú rovnaký význam ako je uvedené hore. Uvedené reakcie sa môžu vykonať obdobne ako v spôsoboch známym odborníkom skúseným v danej oblasti, napríklad spôsobmi opísanými v ďalej uvedených príkladoch.

Uvedená cyklokondenzácia sa vykoná odborníkom známym spôsobom podľa Bischlera-Napieralského (napríklad tak, ako sa opisuje v J. Chem. Soc. 1956, 4280 až 4282) v prítomnosti vhodného kondenzačného činidla ako je napríklad polyfosforečná kyselina, chlorid fosforečný, chlorid fosforitý, oxid fosforečný, tionylchlorid alebo výhodne oxytrichlorid fosforečný, vo vhodnom inertnom

rozpúšťadle, napríklad v chlórovaných uhľovodíkoch ako je chloroform, alebo v cyklických uhľovodíkoch, ako je toluén alebo xylén, alebo v inom inertnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, alebo bez ďalšieho rozpúšťadla s použitím nadbytku kondenzačného činidla, výhodne pri zvýšených teplotách, najmä pri teplote varu použitého rozpúšťadla alebo použitého kondenzačného činidla.

Zlúčeniny, ktoré majú vzorec II, v ktorých R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú hore uvedené význam možno pripraviť z príslušných zlúčenín, ktoré majú vzorec III



v ktorom R^1 , R^2 a R^3 majú rovnaký význam ako hore, reakciou so zlúčeninami, ktoré majú vzorec



v ktorom R^4 má rovnaký význam ako je uvedený vyššie a X je vhodná vymeniteľná skupina, výhodne atóm chlóru. Benzylácia sa vykoná napríklad tak, ako sa uvádza v nasledujúcich príkladoch v zhode s Einhornovým spôsobom v Schottenovej-Baumannovej úprave, alebo tak, ako sa opisuje v J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805 až 1808.

Príprava cis/trans racemátových zmesí a čistých cis racemátov zlúčenín so vzorcom III sa opisuje napríklad v patente USA 3 899 494, v DE-A 21 23 328 a v DE-A 16 95 782. Čisté cis enantioméry zlúčenín so vzorcom III sa môžu získať napríklad spôsobmi zverejnenými v EP 0 247 971 a v DE 42 17 401.

Zlúčeniny so vzorcom R^4 -CO-X sú buď známe, alebo sa môžu pripraviť známym spôsobom.

Uvedené látky podľa tohto vynálezu sa izolujú a čistia spôsobmi ktoré sú známe *per se*, napríklad oddestilovaním rozpúšťadla vo vákuu a rekryštalizáciou

získaného zvyšku z prostredia vhodného rozpúšťadla, alebo s využitím bežných spôsobov čistenia, ako je napríklad stĺpcová chromatografia na vhodnom nosiči.

Soli sa získajú rozpúšťaním voľnej zlúčeniny vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v chlorovanom uhľovodíku ako je metylénchlorid alebo chloroform, alebo v alifatických alkoholoch s nízkou molekulovou hmotnosťou (napríklad v etanole, izopropanole), ktoré obsahuje vyžadovanú kyselinu alebo zásadu, alebo ku ktorým sa vyžadovaná kyselina alebo zásada pridá. Adičné soli sa získajú filtráciou, reprecipitáciou a precipitáciou, alebo odparením rozpúšťadla. Získané soli sa môžu premeniť na voľné zlúčeniny, ktoré sa môžu opäť premeniť na soli okyslením alebo alkalizáciou. Týmto spôsobom sa môžu prevádzať farmakologicky nevhodné soli na farmakologicky prípustné soli.

Využitelnosť vynálezu

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú cenné farmakologické vlastnosti, pre ktoré sú využiteľné na trhu. Ako selektívne inhibítory 3. a 4. typu cyklických nukleotidových fosfodiesteráz (PDE3, PDE4) sú na jednej strane vhodné ako bronchiálne terapeutiká (na liečbu obštrukčných ťažkostí dýchacích ciest na základe ich dilatáčného a cílio-stimulačného účinku, ale tiež na základe podporného účinku na rýchlosť a hĺbku dýchania), ale na druhej strane najmä na liečbu ochorení zápalovej podstaty, napríklad dýchacích ciest (asthma prophylaxis), pokožky, čriev, očí a kĺbov, ktoré sú sprostredkované mediátormi ako sú interferóny, členmi skupiny nádorových nekrotických faktorov, interleukínmi, chemokínmi, faktormi stimulujúcimi rast kolónií, rastovými faktormi, tukovými mediátormi (napríklad medzi inými PAF, doštičkový aktivačný faktor), bakteriálnymi faktormi (napríklad LPS), imunoglobulínmi, bezkyslíkatými voľnými radikálmi a príbuznými voľnými radikálmi (napríklad oxid dusnatý), biogénnymi amínmi (napríklad histamín, serotonín), kinínmi (napríklad bradykinín), neurogennými mediátormi (ako je látka P, neurokinín), proteínmi ako sú napríklad granulárny podiel leukocytov (*inter alia* kationové proteíny eozinofilov) a adherentné proteíny (napríklad integríny). Uvedené zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú relaxačný účinok na hladké svalstvo, napríklad v oblasti bronchiálneho systému, cirkulácie krvi a vývodov močových

ciest. Uvedené zlúčeniny podľa tohto vynálezu ďalej zvyšujú frekvenciu cílií napríklad v bronchiálnom systéme.

V týchto súvislostiach sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu vyznačujú nízkou toxickosťou, dobrou znášateľnosťou ľudským organizmom, dobrou absorpciou vnútornými orgánmi a vysokou biologickou dostupnosťou, širokým terapeutickým záberom, neprítomnosťou významných vedľajších účinkov a dobrou rozpustnosťou vo vode.

Na základe svojich PDE-inhibičných vlastností sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu použiť ako terapeutiká v humánnej a veterinárnej medicíne, kde sa môžu využiť napríklad na liečbu a profylaxiu nasledujúcich chorôb: akútne a chronické (najmä alergénmi vyvolané) poruchy dýchacích ciest, spôsobené rôznymi príčinami (bronchitída, alergická bronchitída, priedušková astma); poruchy spojené so znížením aktivity cílií alebo so zvýšenými požiadavkami na priechodnosť cílií (bronchitída, muskovicidóza); dermatózy (najmä proliferatívneho, zápalového a alergického typu) ako napríklad psoriáza (vulgaris), toxické a alergické kontaktné ekzémy, atopický ekzém, mazotokový ekzém, lišaj (simplex), úpal, pruritis v anogenitálnych oblastiach, alopecia areata, hypertrófné jazvy, diskoidná vredová erytematóza, folikulárna alebo rozsevová pyodermia, endogénne a exogénne akné, acne rosacea a ďalšie proliferatívne, zápalové a alergické kožné ochorenia; ochorenia založené na nadmernom uvoľňovaní TNF a leukotriénov, napríklad ochorenia artritídového typu (reumatoidná artritída, reumatoidná spondylitída, osteoartritída a ďalšie artritídové stavy), systémové vredové ochorenie, poruchy imunitného systému (AIDS), vrátane AIDS-príbuznej encefalopatie, autoimúnne poruchy ako je cukrovka (typu I, autoimúnna diabetes), rozsevová skleróza a ochorenia typu demyelinizácie, vyvolanej vírusmi, baktériami alebo parazitmi, cerebrálna malária alebo Lymesova choroba, šokové symptómy (septický šok, endotoxínový šok, Gram-negatívna sepsa, syndróm toxického šoku a ARDS (syndróm zlyhania dýchacieho ústrojenstva) a tiež rozsiahle zápaly v tráviacom trakte (Crohnova choroba a ulcerózna kolitída); ochorenia založené na alergických a/alebo chronických chybných imunologických reakciách v oblasti horných dýchacích ciest (hrtan, nos) a príľahlých oblastí (paranasálna sinusitída, oči) ako je napríklad alergická nádcha/sinusitída, chronická nádcha/sinusitída, alergický zápal

spojiviek a tiež nosné polypy; a tiež poruchy ústredného nervového systému ako sú poruchy pamäti a Alzheimerova choroba, kandidiáza, leishmaniáza a lepróza.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu na základe ich vazorelaxačnej účinnosti použiť na liečbu ochorení s vysokým krvným tlakom rôzneho pôvodu, ako je napríklad pľúcny vysoký krvný tlak a s ním spojené sprievodné symptómy, na liečbu erekzívnej disfunkcie alebo kolíky obličiek a močovodov v spojitosti s obličkovými kameňmi.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu, na základe ich účinku zvyšovať cAMP možno však použiť tiež na liečbu srdcových porúch, ktoré sa môžu liečiť inhibítormi PDE, ako je napríklad srdcová nedostatočnosť, a tiež ako antitrombotické, agregáciu doštičiek potláčajúce látky.

Vynález sa ďalej týka spôsobu liečby cicavcov, vrátane človeka, ktorí trpia niektorým z horeuvedených ochorení. Spôsob liečby zahŕňa podávanie terapeuticky účinného a farmakologicky prípustného množstva jednej alebo viacerých zlúčenín podľa tohto vynálezu chorému cicavcovi.

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín podľa tohto vynálezu na liečbu a/alebo profylaxiu spomínaných ochorení.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín podľa tohto vynálezu na prípravu liečiv, ktoré sa použijú na liečbu a/alebo profylaxiu spomínaných ochorení.

Vynález sa ešte ďalej týka liečiv na liečbu a/alebo profylaxiu uvedených ochorení, pričom liečiva obsahujú jednu alebo viac zlúčenín podľa tohto vynálezu.

Je výhodné, že látky podľa tohto vynálezu sú vhodné tiež na kombináciu s ďalšími látkami, ktoré prispievajú k stimulácii cAMP, ako sú prostaglandíny (PGE₂, PGI₂ a prostacyklín) a ich deriváty, priame stimulatory adenylátových cykláz ako je forskolín a príbuzné látky, alebo s látkami nepriamo stimulujúcimi adenylátové cyklázy, ako sú katecholamíny a agonisty adrenergínových receptorov, najmä beta-mimetiká. Na základe cAMP-degradačnej-inhibičnej účinnosti môžu v tomto prípade uvedené látky vykazovať synergický účinok. Ako príklad možno uviesť kombináciu s PGE₂ na liečbu pľúcnej hypertenzie.

Farmaceutické prostriedky sa pripravujú spôsobmi, dostatočne známymi *per se* odborníkom v danej oblasti. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu (= aktívne zlúčeniny) sa ako liečivá použijú buď ako také, alebo, výhodne, v kombinácii s vhodnými

farmaceutickými pomocnými látkami, napríklad vo forme tabliet, obalovaných tabliet, kapsúl, čapíkov, náplastí, emulzií, suspenzií, gélov alebo roztokov, pričom obsah aktívnej zložky je výhodne medzi 0,1 a 95 %.

Odborníkom v danej oblasti je zrejmé, ktoré pomocné látky sú vhodné na vyžadované farmaceutické formulácie. Popri rozpúšťadlách, gelotvorných látkach, masťových základov a prísad ďalších aktívnych látok možno použiť napríklad tiež antioxidanty, dispergátory, emulgátory, konzervačné látky, stekucovadlá alebo látky podporujúce permeáciu.

Na liečbu ochorení dýchacieho ústrojenstva sa zložky podľa tohto vynálezu výhodne podávajú tiež inhalačne. Na tento účel sa podávajú buď priamo ako prášky (výhodne v mikronizovanej forme), alebo rozprašovaním roztokov alebo suspenzií, ktoré tieto látky obsahujú. Vzhľadom na prípravu a formy podávania sa odkazuje napríklad na podrobnosti, udávané v EP 163 965.

Na liečbu dermatóz sa zložky podľa tohto vynálezu použijú najmä vo forme takých liečivých prípravkov, ktoré sú vhodné na topikálne podávanie. Na výrobu takých liečivých prípravkov sa zložky podľa tohto vynálezu (= aktívne zložky) výhodne miešajú s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami a následne spracúvajú tak, aby sa dosiahla vhodná farmaceutická formulácia. Ako vhodné farmaceutické formulácie možno napríklad uviesť prášky, emulzie, suspenzie, spreje, oleje, masti, mastné masti, krémy, pasty, gély alebo roztoky.

Uvedenie liečivá podľa tohto vynálezu sa pripravujú spôsobmi, ktoré sú známe *per se*. Dávkovanie aktívnych zložiek je obdobné, ako sa bežne dávajú známe PDE inhibítory. Potom aplikačné formy prípravkov na topikálne použitie (ako sú napríklad masti) na liečbu dermatóz obsahujú aktívne zložky v koncentrácii napríklad 0,1 až 99 %. Dávka na podávanie inhaláciou je bežne medzi 0,01 a 10 mg. Zvyčajná dávka v prípade systémovej terapie (p.o. alebo i.v.) je medzi 0,1 a 200 mg na jedno podanie.

Biologické vyšetrenia

Pri sledovaní PDE4 inhibície na bunkovej úrovni je veľmi dôležitá aktivácia zápalových buniek. Ak príklad možno uviesť FMLP (*N*-formylmetionylleucyl-

fenylalanínom) indukovanú superoxidovú produkciu neutrofilných granulocytov, ktorá sa môže merať pomocou luminolom zosilnenej chemoluminiscencie (McPhail L.C., Strum S. L., Leone P. A. a Sozzani S., The neutrophil respiratory burstmechanism; v: Immunology Series 57, 47 až 76 (1992); ed.: Coffey RG, Marcel Decker, Inc., New York – Basel – Hong-Kong).

Látky, ktoré inhibujú chemoluminiscenciu, cytokínovú sekréciu a sekréciu mediátorov, podporujúcich zápal v zápalových bunkách, najmä neutrofilné a eozinofilné granulocyty sú látky, ktoré inhibujú PDE4. Tento izoenzým zo skupiny fosfodiesteráz je zastúpený najmä v granulocytoch. Jeho inhibícia vedie k zvýšeniu vnútrobunkovej koncentrácie cyklickej AMP a tak k inhibícii aktivácie bunky. Inhibícia PDE4 látkami podľa tohto vynálezu je potom ústredným indikátorom potlačenia zápalových pochodov. (Giembycz M. A.: Could isoenzyme-selective phosphodiesterase render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?; Biochem. Pharmacol. 43, 2041 až 2051 (1992); Torpy T. J. et al.: Phosphodiesterase Inhibitors: New opportunities for treatment of asthma, Thorax 46, 512 až 523 (1991); Schudt C. et al.: Zardaverine: a cyclic AMP PDE3/4 Inhibitor, v: New Drugs fo Asthma Therapy, str. 379 až 402, Birkhäuser Verlag, Basel 1991; Schudt C. et al.: Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 344, 682 až 690 (1991); Nielson C. P. et al.: Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocytes respiratory burst, J. Allergy Clin. Immunol. 86, 801 až 808 (1990); Schade et al.: The specific type 3 and 4 phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppres formation of tumor necrosis factor by macrophages, European Journal of Pharmacology 230, 9 až 14 (1993)).

A. Metodika vyšetovania

1. Inhibícia PDE izoenzýmov

PDE aktivita sa stanovovala podľa Thompsona et al. [1] s niektorými úpravami [2]. Skúšobné vzorky obsahovali 40 mM tris HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl₂, 0,5 μM cAMP alebo cGMP, ³[H] c AMP alebo ³[H] c GMP (približne 50 000 pulzov za minútu na vzorku), PDE-izoenzýmové špecifické prídavky, ktoré sa bližšie

opisujú v ďalšom texte, ďalej uvedené koncentrácie inhibítora a alikvótny podiel roztoku enzýmu v celkovom objeme vzorky 200 μ l. Zásobné roztoky vyšetovaných zlúčenín v DMSO sa pripravili v takých koncentráciách, aby obsah DMSO v skúšobných vzorkách nepresiahol 1 % (objemovo), aby sa predišlo vplyvu DMSO na PDE aktivitu. Po päťminútovej predinkubácii pri 37 °C sa reakcia zahájila pridaním substrátu (cAMP alebo cGMP). Vzorky sa inkubovali pri 37 °C ďalších 15 minút. Reakcia sa ukončila prídavkom 50 μ l roztoku HCl ($c_{\text{HCl}} = 0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$). Po 10 minútovom chladení na ľade a prídavku 25 μ g 5'-nukleotidázy (hadí jed z *Crotalus atrox*) sa zmes opäť inkubovala pri 37 °C po dobu 10 minút a vzorky sa potom naniesli na QAE sephadexové A-25 kolóny. Stĺpce sa eluovali dvoma mililitrami 30 mM roztoku mravčanu amónneho (pH 6). Merala sa rádioaktivita eluátu a hodnoty sa korigovali pomocou príslušných slepých pokusov. Podiel hydrolyzovaného nukleotidu v žiadnom prípade neprekročil 20 % pôvodnej koncentrácie v substráte.

PDE1 (Ca^{2+} /kalmudulínovo závislá) z bovinného mozgu: inhibícia tohto izoenzýmu sa skúmala v prítomnosti Ca^{2+} (1 mM) a kalmodulínu (100 nM) s použitím cGMP ako substrátu [3].

PDE2 (cGMP stimulovaný) zo srdca krýs sa chromatograficky čistil (Schudt et al.: [4]) a vyšetroval za prítomnosti cGMP (5 μ M) s použitím cAMP ako substrátu.

PDE3 (cGMP inhibovaný) a PDE5 (cGMP špecifický) sa vyšetrovali v homogenátoch ľudských doštičiek (Schudt et al.: [4]) s použitím cAMP alebo cGMP ako substrátov.

PDE4 (cAMP špecifický) sa vyšetroval v cytosóle ľudských polymorfonukleových leukocytov (PMNL) [izolovaných z leukocytových koncentrátov, pozri Schudt et al.: [5]] s použitím cAMP ako substrátu. Na potlačenie PDE3 aktivity z kontaminovaných krvných doštičiek sa použil sa PDE3 inhibítor motapizón (1 μ M).

2. Inhibícia vzniku reaktívnych kyslíkatých druhov v ľudských PMNL

Určovanie vzniku reaktívnych kyslíkatých druhov sa vykonalo pomocou luminolom zosilnenej chemoluminiscencie [5] a izolácia PMNL z ľudskej krvi [6] sa vykonala v podstate podľa opisu v [5] a [6]: rovnako veľké podiely (0,5 ml) suspenzie buniek (10^7 buniek v 1 ml) sa predinkubovali päť minút pri teplote 37 °C v neprítomnosti alebo prítomnosti skúšaných zlúčenín v tlmivom roztoku,

obsahujúcom 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 10 mM HEPES, 1 mM CaCl₂/MgCl₂, 1 mg/ml glukózy, 0,05 % (hmotnosť/objem) BSA (albumín bovinného séra), 10 μM luminolu a 4 μM mikroperoxidázy. Z vyšetovaných zlúčenín sa pripravili zásobné roztoky v DMSO v takých koncentráciách, aby výsledná koncentrácia DMSO v skúšobných vzorkách nepresiahla 0,1 % (objemovo) – aby sa predišlo vplyvu na aktivitu PDE. Po predinkubácii sa skúšané vzorky preniesli do meracieho zariadenia (Multi-Biolumat LB 9505C od firmy Berthold, Wildbad, Nemecko); potom sa vzorky stimulovali receptorovým agonistom FMLP (*N*-formylmetionylleucyl-fenylalanín, 100 nM). Chemoluminiscencia sa plynule zaznamenávala po dobu 3 minút; z meraných hodnôt sa potom počítali hodnoty AUC.

3. Štatistika

Hodnoty IC₅₀ sa stanovovali z kriviek závislosti inhibície na koncentrácii vyšetovaných látok nelineárnou regresiou s použitím programu GraphPad InPlot (Graphpad Software Inc., Philadelphia, USA).

Výsledky

V ďalej uvedenej tabuľke 1 sa uvádzajú inhibičné koncentrácie, stanovené spôsobom uvedeným v časti 1 (inhibičná koncentrácia je vyjadrená ako $-\log IC_{50}$ v mol.dm⁻³) zlúčenín podľa tohto vynálezu voči rôznym PDE izoenzýmom. Čísla zlúčenín zodpovedajú číslam jednotlivých príkladov.

Tabuľka 1

Zlúčenina	PDE5	PDE4	PDE3	PDE2	PDE1
[-log IC ₅₀ , mol.dm ⁻³]					
3		6,45	7,14		
4	5,45	7,54	6,67	4,80	<4
5		7,75	7,15		
11		7,85	7,23		

16		7,96	6,73		
17		7,94	6,38		
18		7,87	6,74		
19		8,18	7,56		
21		7,67	6,34		
23		8356	6,64		
24		8,51	7,64		

Ďalej uvedené príklady podrobnejšie objasňujú vynález bez toho, aby vymedzovali jeho rozsah. Obdobným spôsobom, aký sa uvádza v príkladoch sa môžu pripraviť ďalšie zlúčeniny, ktoré majú vzorec I a ktorých príprava nie je tu výlučne uvedená, a môžu sa pripraviť spôsobmi, ktoré sú známe odborníkom v danej oblasti s použitím bežne známych techník.

V príkladoch sa používajú skrátené výrazy EF pre empirický vzorec, MW pre relatívnu molekulovú hmotnosť. V príkladoch uvedené zlúčeniny a ich soli sú výhodným uskutočnením podľa tohto patentu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Konečné produkty

Príklad 1

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dimetoxy-6-(4-metoxykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

2,31 g monometyleseteru *N*-[3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-metylpiiperidin-4-yl]-amidu kyseliny (-)-*cis*-tereftálovej sa zahrievalo pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 4 hodín v 25 ml acetonitrilu s 3 ml oxytrichloridu fosforečného. Po oddestilovaní nadbytku oxytrichloridu fosforečného sa zvyšok rozdelil medzi dichlórmetán a nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného. Organická fáza sa premyla vodou, sušila nad síranom sodným a skoncentrovala. Tuhý zvyšok sa čistil chromatografiou na géli kyseliny kremičitej, hlavný produktový podiel sa oddelil a

skoncentroval. Tuhý zvyšok sa rozpustil v malom množstve metanolu a roztok sa nechal reagovať s jedným ekvivalentom vodného HCl a potom sa skoncentroval. Tuhý zvyšok sa rekryštalizoval z prostredia metanol/dietyléter. Získalo sa 1,76 g v nadpise uvedenej zlúčeniny ako 1,25 hydrochlorid 0,5 hydrát, ktorý mal teplotu topenia 188 až 192 °C (neostrá teplota topenia).

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot 1,25 HCl \cdot 0,5 H_2O$; MW: 449,05

Elementárna analýza výpočtom: 61,52 % C, 6,34 % H, 9,87 % Cl, 6,24 % N,

stanovené: 61,52 % C, 6,19 % H, 9,93 % Cl, 6,23 % N.

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

Vychádzajúc z príslušných východiskových zlúčenín, uvádzaných nižšie, sa obdobne ako v príklade 1 pripravili nasledujúce zlúčeniny:

Príklad 2

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dimetoxy-6-(3-metoxykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot 1,1 HCl \cdot 0,23 H_2O$; MW: 438,69

Elementárna analýza výpočtom: 63,08 % C, 6,32 % H, 8,90 % Cl, 6,40 % N,

stanovené: 63,13 % C, 6,53 % H, 8,81 % Cl, 6,53 % N.

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

Príklad 3

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dimetoxy-6-(4-izopropoxykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: $C_{25}H_{30}N_2O_4 \cdot 1,15 HCl \cdot 0,8 H_2O$; MW: 478,79, teplota topenia 166 až 170 °C, výťažok: 65 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 62,84 % C, 6,88 % H, 8,53 % Cl, 5,86 % N,

stanovené: 62,92 % C, 7,06 % H, 8,44 % Cl, 6,04 % N.

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

Príklad 4

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dietoxy-6-(4-metoxycarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: C₂₅H₃₀N₂O₄ . 1,25 HCl . 1,12 H₂O; MW: 485,9, teplota topenia 143 až 148 °C, výťažok: 76 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 61,79 % C, 6,97 % H, 8,18 % Cl, 5,76 % N,
stanovené: 61,88 % C, 6,88 % H, 8,34 % Cl, 5,70 % N.

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

Príklad 5

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dietoxy-6-(4-izopropoxykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: C₂₇H₃₄N₂O₄ . 1,1 HCl . 0,83 H₂O; MW: 505,64, teplota topenia 205 až 209 °C, od teploty asi 165 °C slabá aglutinácia, výťažok: 69 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 64,17 % C, 7,33 % H, 7,72 % Cl, 5,65 % N,
stanovená: 64,29 % C, 7,37 % H, 7,60 % Cl, 5,65 % N.

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

Príklad 6

(-)-*cis*-6-(4-Aminokarbonylfenyl)-8,9-dimetoxifenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridín

V nadpise príkladu 1 uvedená zlúčenina sa ponechala pri teplote miestnosti po dobu 48 hodín v zmesi 1 + 1 metanolu a koncentrovaného roztoku amoniaku. Po úplnom skoncentrovaní sa tuhý zvyšok rekryštalizoval v zmesi 1 dielu (objemovo) metanolu a 10 dielov (objemovo) dietyléru. V nadpise uvedená zlúčenina s teplotou topenia 229 až 232 °C sa získala s 51%-ným výťažkom vzhľadom na teoretický výťažok.

EF: C₂₂H₂₅N₃O₃; MW: 379,46

Elementárna analýza výpočtom: 69,64 % C, 6,64 % H, 11,07 % N,

stanovená: 69,41 % C, 6,54 % H, 11,00 % N.

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

Príklad 7

(-)-*cis*-6-(4-Karboxyfenyl)-8,9-dimetoxyfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridín

Esterová skupina zlúčeniny, uvedenej v nadpise príkladu 1 sa hydrolyzovala pri teplote miestnosti v zmesi metanolu a roztoku hydroxidu sodného ($c_{\text{NaOH}} = 2 \text{ mol.dm}^{-3}$). Po úplnej hydrolýze sa zmes neutralizovala prídavkom potrebného množstva kyseliny chlorovodíkovej a získaná suspenzia sa značne skoncentrovala (odstránenie metanolu). Tuhý zvyšok sa suspendoval vo vode, odfiltroval pomocou odsávania. Zvyšok na filtri po dôkladnom premytí vodou obsahoval v nadpise uvedenú zlúčeninu, ktorá po vysušení mala teplotu topenia 237 až 240 °C.

EF: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$; MW: 389,46; výtťažok 80 % teoretického výtťažku.

Elementárna analýza výpočtom: 67,85 % C, 6,47 % H, 7,19 % N,

stanovená: 680,5 % C, 6,62 % H, 7,24 % N.

Obdobne ako v príklade 7 sa pripravili ďalšie dve zlúčeniny hydrolýzou príslušných esterov, opísaných hore:

Príklad 8

(-)-*cis*-6-(3-Karboxyfenyl)-8,9-dimetoxyfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridín

EF: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$; MW : 380,45; výtťažok 76 % teoretického výtťažku; teplota topenia približne 168 °C s pomalou aglutináciou, od asi 230 °C nastával rozklad.

Príklad 9

(-)-*cis*-6-(4-Karboxyfenyl)-8,9-dietoxyfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridín

EF: $C_{24}H_{28}N_2O_4$; MW : 408,50; výťažok 88 % teoretického výťažku; teplota topenia >240 °C (nastával rozklad).

Ďalej uvedené zlúčeniny sa pripravili obdobne ako v príklade 1 s použitím vhodne substituovaných piperidínov v polohe 4 ako východiskových zlúčenín pre cyklokondenzáciu. Tieto sa pripravili ďalej opísaným (pre východiskovú zlúčeninu A) spôsobom, v ktorom sa použili príslušné monoamidy tereftálovej kyseliny.

Príklad 10

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dietoxy-6-(4-dimetylamínokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[*c*][1,6]naftyridínu

EF: $C_{26}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$; MW: 490,05, teplota topenia 142 až 150 °C (tuhý penový produkt), výťažok: 46 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 63,73 % C, 7,40 % H, 7,23 % Cl, 8,57 % N,
stanovená: 64,08 % C, 7,32 % H, 7,48 % Cl, 8,31 % N.

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

Príklad 11

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dietoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[*c*][1,6]naftyridínu

EF: $C_{30}H_{41}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 1,4 H_2O$; MW: 553,37, teplota topenia 164 až 180 °C (neostré rozmedzie), výťažok: 30 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 65,12 % C, 8,16 % H, 6,41 % Cl, 7,59 % N,
stanovená: 64,85 % C, 8,29 % H, 6,50 % Cl, 7,66 % N.

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

Príklad 12

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dimetoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[*c*][1,6]naftyridínu

EF: $C_{28}H_{37}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 2,4 H_2O$; MW: 542,32, teplota topenia 175 až 1850 °C (neostré rozmedzie), výt'azok: 24 % teoretického výt'azku;

Elementárna analýza výpočtom: 62,01 % C, 7,77 % H, 6,54 % Cl, 7,75 % N,
stanovená: 61,88 % C, 7,81 % H, 6,68 % Cl, 7,73 % N.

Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = -60,6^\circ$ (c = 1, metanol).

Príklad 13

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dimetoxy-6-(4-dimethylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: $C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0,6 H_2O$; MW: 454,79, teplota topenia 226 až 228 °C (s rozkladom), výt'azok: 21 % teoretického výt'azku;

Elementárna analýza výpočtom: 63,38 % C, 6,92 % H, 7,80 % Cl, 9,24 % N,
stanovená: 63,10 % C, 7,13 % H, 8,12 % Cl, 9,14 % N.

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

Príklad 14

Hydrochlorid (+)-*cis*-8,9-dietoxy-6-[4-(4-morfolinokarbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: $C_{28}H_{35}N_3O_4 \cdot 1,25 HCl \cdot H_2O$; MW: 541,20; teplota topenia 165 až 170 °C (neostré rozmedzie), výt'azok: 45 % teoretického výt'azku;

Elementárna analýza výpočtom: 62,14 % C, 7,12 % H, 8,19 % Cl, 7,76 % N,
stanovená: 62,30 % C, 7,21 % H, 7,96 % Cl, 7,35 % N.

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

Príklad 15

Hydrochlorid (+)-*cis*-8,9-dietoxy-6-(4-dicyklohexylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: $C_{36}H_{49}N_3O_3 \cdot 1,2 HCl \cdot 1,4 H_2O$; MW: 640,78; teplota topenia 195 až 202 °C (neostré rozmedzie), výt'azok: 65 % teoretického výt'azku;

Elementárna analýza výpočtom: 67,48 % C, 8,34 % H, 6,64 % Cl, 6,56 % N,
stanovená: 67,53 % C, 8,16 % H, 6,62 % Cl, 6,71 % N.
Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = +24,2^\circ$ (c = 1, metanol).

Príklad 16

Hydrochlorid (+)-*cis*-8,9-dietoxy-6-(4-*N*-cyklohexyl-*N*-izopropylaminokarbonylfenyl)-
2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[*c*][1,6]naftyridínu

EF: C₃₃H₄₅N₃O₃ · 1,25 HCl · 1 H₂O; MW: 595,33, teplota topenia 163 až 195 °C
(neostré rozmedzie), výťažok: 57 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 66,58 % C, 8,17 % H, 7,44 % Cl, 7,06 % N,
stanovená: 66,71 % C, 8,04 % H, 7,42 % Cl, 7,25 % N.
Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ$ (c = 1, metanol).

Príklad 17

Hydrochlorid (+)-*cis*-8,9-dietoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-
1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[*c*][1,6]naftyridínu

EF: C₃₂H₄₅N₃O₃ · 2 HCl · 0,9 H₂O; MW: 608,88; teplota topenia 144 až 162 °C
(neostré rozmedzie, rozklad), výťažok: 62 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 63,13 % C, 8,08 % H, 11,65 % Cl, 6,90 % N,
stanovená: 63,29 % C, 8,18 % H, 11,61 % Cl, 6,80 % N.
Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = +191,7^\circ$ (c = 1, metanol).

Príklad 18

Hydrochlorid (-)-*cis*-8,9-dietoxy-6-[4-(hexahydroazepin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-
1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[*c*][1,6]naftyridínu

EF: C₃₀H₃₉N₃O₃ · 1,2 HCl · 0,6 H₂O; MW: 544,23; teplota topenia 138 až 154 °C
(neostrý rozsah); výťažok: 58 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 66,21 % C, 7,66 % H, 7,81 % Cl, 7,72 % N,
stanovená: 66,17 % C, 7,70 % H, 7,80 % Cl, 7,71 % N.

Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = -11,5^\circ$ (c = 1, metanol).

Príklad 19

Hydrochlorid (-)-*cis*-9-etoxy-8-metoxy-6-(4-diizopropylamino-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: C₂₉H₃₉N₃O₃ . HCl . 0,6 H₂O; MW: 524,92; teplota topenia 175 až 179 °C (neostrý rozsah); výtťažok: 67 % teoretického výtťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 66,36 % C, 7,91 % H, 6,75 % Cl, 8,01 % N,
stanovená: 66,28 % C, 7,99 % H, 6,87 % Cl, 7,97 % N.

Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = -42,7^\circ$ (c = 1, metanol).

Príklad 20

Hydrochlorid (-)-*cis*-8-etoxy-9-metoxy-6-(4-diizopropylamino-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: C₂₉H₃₉N₃O₃ . 1,03 HCl . 0,94 H₂O; MW: 532,16; teplota topenia 176 až 179 °C (neostrý rozsah); výtťažok: 43 % teoretického výtťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 65,49 % C, 7,94 % H, 6,87 % Cl, 7,90 % N,
stanovená: 65,43 % C, 7,71 % H, 6,86 % Cl, 7,99 % N.

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

Príklad 21

Hydrochlorid (-)-*cis*-9-etoxy-8-metoxy-6-(4-metoxykarbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: C₂₄H₂₈N₂O₄ . 1,05 HCl . 1,27 H₂O; teplota topenia 150 až 160 °C (spekanie, neostrý rozsah); výtťažok: 89 % teoretického výtťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 61,37 % C, 6,78 % H, 7,92 % Cl, 5,96 % N,
stanovená: 61,39 % C, 6,77 % H, 7,93 % Cl, 5,94 % N.

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

Príklad 22

Hydrochlorid (-)-*cis*-9-etoxy-8-metoxy-6-(3-metoxykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[*c*][1,6]naftiridínu

EF: C₂₄H₂₈N₂O₄ · HCl · 0,66 H₂O; MW 456,82; spekanie od asi 140 °C, pomalé topenie s rozkladom až do asi 150 °C; výťažok: 88 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 63,11 % C, 6,69 % H, 7,76 % Cl, 6,13 % N,
stanovená: 62,98 % C, 6,78 % H, 7,89 % Cl, 6,07 % N.

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

Príklad 23

Hydrochlorid (-)-*cis*-9-etoxy-8-metoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[*c*][1,6]naftiridínu

EF: C₃₁H₄₃N₃O₃ · 1,1 HCl · 1,17 H₂O; MW 566,82; teplota topenia 104 až 112 °C (tuhý penový produkt); výťažok: 60 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 65,68 % C, 8,26 % H, 6,88 % Cl, 7,41 % N,
stanovená: 65,80 % C, 8,09 % H, 6,97 % Cl, 7,49 % N.

Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = -16,2^\circ$ (c = 1, metanol).

Príklad 24

(-)-*cis*-9-Etoxy-8-metoxy-6-[4-(hexahydroazepin-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[*c*][1,6]naftiridín

EF: C₂₉H₃₇N₃O₃; MW 475,65; teplota topenia 136 až 142 °C (neostré rozmedzie, spekanie od asi 125 °C); výťažok: 66 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 73,26 % C, 7,84 % H, 8,83 % N,
stanovená: 73,02 % C, 8,08 % H, 8,67 % N.

Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = -72,5^\circ$ (c = 1, metanol).

Príklad 25

Hydrochlorid (-)-*cis*-9-etoxy-8-metoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridínu

EF: C₂₈H₂₅N₃O₃ · 0,4 H₂O; MW 468,82; teplota topenia 79 až 82 °C (neostré rozmedzie); výťažok: 43 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 71,70 % C, 7,70 % H, 8,96 % N,
stanovená: 71,78 % C, 7,71 % H, 8,97 % N.

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

Podobne ako v príklade 7 sa pripravili dve ďalej uvedené zlúčeniny hydrolýzou príslušných esterov, opísaných hore.

Príklad 26

(-)-*cis*-6-(4-Karboxyfenyl)-9-etoxy-8-metoxyfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridín

EF: C₂₃H₂₆N₂O₄; MW 414,29; teplota topenia 240 až 242 °C (rozklad a sfarbenie do červená); výťažok: 91 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 66,68 % C, 6,86 % H, 6,76 % N,
stanovená: 66,81 % C, 6,75 % H, 6,70 % N.

Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = -109,7^\circ$ (c = 1, metanol + 1 ekvivalent roztoku NaOH, c_{NaOH} = 0,1 mol.dm⁻³).

Príklad 27

(-)-*cis*-6-(3-Karboxyfenyl)-9-etoxy-8-metoxyfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naftyridín

EF: C₂₃H₂₆N₂O₄ · 0,54 H₂O; MW 404,17; teplota topenia 158 až 170 °C (s rozkladom); výťažok: 83 % teoretického výťažku;

Elementárna analýza výpočtom: 68,36 % C, 6,75 % H, 6,93 % N,
stanovená: 68,25 % C, 6,86 % H, 6,96 % N.

Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = -150,7^\circ$ ($c = 1$, metanol + 1 ekvivalent roztoku NaOH, $c_{\text{NaOH}} = 0,1 \text{ mol.dm}^{-3}$).

Východiskové zlúčeniny

Príklad A

Monometyléster *N*-[3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]amidu kyseliny (-)-*cis*-tereftálovej

Roztok monometyltereftaloylchloridu (pripraveného z 2,2 g monometyltereftalátu a tionylchloridu) v 5 ml dichlórmetánu sa po kvapkách pridával pri teplote miestnosti počas 10 minút do roztoku 3 g (-)-*cis*-4-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-piperidínu (pripraveného extrakciou voľnej bázy dichlórmetánom po reakcii s príslušným dihydrochloridom ($[\alpha]_D^{20} = -57,1^\circ$; $c = 1$, metanol) so zriedeným roztokom hydroxidu sodného) v 10 ml dichlórmetánu a 1,9 ml trietylamínu. Po asi dvojhodinovom miešaní sa zmes extrahovala s približne 50 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a organická fáza sa ešte dva razy premyla, vždy s 50 ml vody a sušila sa nad síranom sodným. Viskózný zvyšok po skoncentrovaní sa čistil stĺpcovou chromatografiou. Hlavná produktová frakcia sa skoncentrovala vo vákuu, čím sa získal penový zvyšok, ktorý sa rekryštalizoval z prostredia zmesi metanolu a dietyléteru (v pomere približne 1 + 1, objemovo). Získalo sa 2,3 g v nadpise uvedenej zlúčeniny, ktorá mala teplotu topenia 151 až 152 °C. Výťažok bol 47 % teoretického výťažku.

EF: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$; MW: 412,48.

Elementárna analýza výpočtom: 66,97 % C, 6,84 % H, 6,79 % N,

stanovená: 66,82 % C, 6,97 % H, 6,97 % N.

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

Obdobným spôsobom, ako sa opisuje v príklade A sa pripravili ďalej uvedené zlúčeniny, pričom sa vychádzalo z príslušných východiskových zlúčenín.

Príklad B

Monometylester (-)-*cis-N*-[3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]amidu kyseliny izoftálovej

EF: C₂₃H₂₈N₂O₅; MW 412,49; teplota topenia 122 až 123 °C;

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

Príklad C

Monoizopropylester (-)-*cis-N*-[3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]amidu kyseliny tereftálovej

EF: C₂₅H₃₂N₂O₅; MW 440,54; teplota topenia 136 až 142 °C (neostré rozmedzie);
výťažok 60 % teoretického výťažku.

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

Príklad D

Monometylester (-)-*cis-N*-[3-(3,4-dietoxyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]amidu kyseliny tereftálovej

EF: C₂₅H₃₂N₂O₅; MW 440,54; teplota topenia 169 až 173 °C (neostré rozmedzie);
výťažok 55 % teoretického výťažku.

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

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala postupom, opísaným v príklade A, keď sa použil ako amínová reakčná zložka (-)-*cis*-4-amino-3-(3,4-dietoxyfenyl)-1-metylpiperidín s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{20} = -35,1^\circ$ (dihydrochlorid, tuhý penový surový produkt, c = 1, metanol).

Príklad E

Monoizopropylester (-)-*cis-N*-[3-(3,4-dietoxyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]amidu kyseliny tereftálovej

EF: $C_{27}H_{36}N_2O_5$; MW 468,6; teplota topenia 119 až 126 °C (neostré rozmedzie);
výťažok 63 % teoretického výťažku.

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

Príklad F

Dihydrochlorid (-)-*cis*-4-amino-3-(3,4-dietoxyfenyl)-1-metylpiiperidínu

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila obdobným spôsobom, aký sa uvádza v DE 42 17 401, keď sa použila príslušná 3,4-dietoxy zlúčenina.

EF: $C_{16}H_{26}N_2O_2 \cdot 2 HCl$; MW 351,32; zlúčenina sa pripravila vo forme tuhej surovej peny; teplota topenia: zmršťovanie a natavovanie od asi 120 °C, neostrá oblasť topenia až do asi 150 °C (neostré rozmedzie);

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

Príklad G

(-)-*cis*-*N*-[3-(3,4-Dietoxyfenyl)-1-metylpiiperidin-4-yl]-4-(morfolín-4-karbonyl)-benzamid

EF: $C_{28}H_{37}N_3O_5$; MW 495,6; teplota topenia 178 až 179 °C; výťažok 71 % teoretického výťažku.

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

Príklad H

(-)-*cis*-*N,N*-Dibutyl-*N'*-[3-(3,4-dietoxyfenyl)-1-metylpiiperidin-4-yl]-diamid kyseliny tereftálovej

EF: $C_{32}H_{47}N_3O_4 \cdot 0,25 H_2O$; MW 537,75; teplota topenia 115 až 120 °C; výťažok 76 % teoretického výťažku.

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

Príklad I

(-)-*cis*-*N*-cyklohexyl-*N'*-[3-(3,4-dietoxyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]-*N*-izopropylamid
kyseliny tereftálovej

EF: C₃₃H₄₇N₃O₄; MW 549,76; teplota topenia 59 až 64 °C (neostré rozmedzie,
zatuhnutá pena); výťažok 66 % teoretického výťažku.

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

Príklad J

(-)-*cis*-*N,N*-diizopropyl-*N'*-[3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]-diamid
kyseliny tereftálovej

EF: C₂₉H₄₁N₃O₄; MW 495,67; teplota topenia 75 až 82 °C (neostré rozmedzie,
zatuhnutá pena); výťažok 91 % teoretického výťažku.

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

Príklad K

(-)-*cis*-*N,N*-diizopropyl-*N'*-[3-(4-etoxy-3-metoxyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]diamid
kyseliny tereftálovej

EF: C₂₉H₄₁N₃O₄; MW 595,67; teplota topenia 72 až 80 °C (neostré rozmedzie,
zatuhnutá pena); výťažok 89 % teoretického výťažku.

Príklad L

(-)-*cis*-*N,N*-dibutyl-*N'*-[3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]-diamid
kyseliny tereftálovej

EF: C₃₁H₄₅N₃O₄; MW 523,73; teplota topenia 98 až 102 °C; výťažok 90 %
teoretického výťažku.

Príklad M

(-)-*cis*-4-(Hexahydroazepin-1-karbonyl)-*N*-[3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1-metyl-
piperidin-4-yl]benzamid

EF: C₂₉H₃₉N₃O₄; MW 493,66; teplota topenia 63 až 66 °C (neostré rozmedzie, zatuhnutá pena); výťažok 98 % teoretického výťažku.

Ďalej uvedené zlúčeniny sa pripravili obdobným spôsobom, aký sa opisuje v DE 42 17 401 s použitím príslušných 4-etoxy-3-metoxy alebo 3-etoxy-4-metoxy zlúčenín:

Príklad N

Dihydrochlorid (-)-*cis*-4-amino-3-(4-etoxy-3-metoxyfenyl)-1-metylpiiperidínu

EF: C₁₅H₂₄N₂O₂ . 2 HCl . 0,32 H₂O; MW 343,06; teplota topenia 241 až 243 °C;
Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = -59,5^\circ$ (c = 1, metanol).

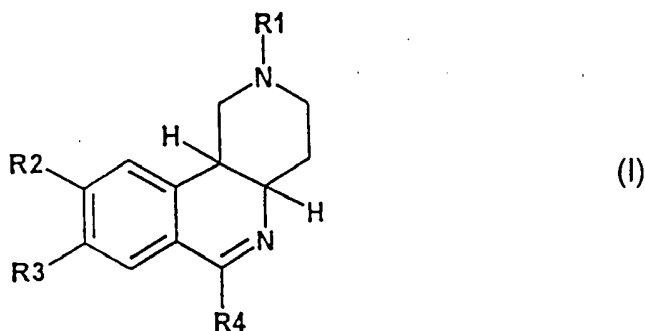
Príklad O

Dihydrochlorid (-)-*cis*-4-amino-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1-metylpiiperidínu

EF: C₁₅H₂₄N₂O₂ . 2 HCl . 0,96 H₂O; MW 354,52; teplota topenia 252 až 254 °C;
Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{20} = -65,5^\circ$ (c = 1, metanol).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Benzonaftyridíny všeobecného vzorca I



v ktorom:

R^1 je 1-4C-alkyl,

R^2 je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^3 je hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

alebo v ktorom:

R^2 a R^3 spolu tvoria skupinu 1-2C-alkyléndioxy,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík, hydroxyl, halogén, skupina nitro, 1-4C-alkyl, trifluórmetylová alebo 1-4C-alkoxylová skupina,

R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy alebo 3-7C-cykloalkylmetoxy a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-pyrolidinylový, 1-piperidylový, 1-hexahydroazepinylový alebo 4-morfolinylový radikál,

a solí týchto zlúčenín.

2. Benzonaftyridíny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých

R^1 je 1-4C-alkyl,

R^2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík, hydroxyl, halogén, skupina nitro, 1-4C-alkyl, trifluórmetylová alebo 1-4C-alkoxylová skupina,

R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je hydroxyl, 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy alebo 3-7C-cykloalkylmetoxy a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-piperidylový, 1-hexahydroazepinylový alebo 4-morfolinylový radikál,

a soli týchto zlúčenín.

3. Benzonaftyridíny všeobecného vzorca 1 podľa nároku 1, v ktorých

R^1 je metyl,

R^2 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^3 je 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je celkom alebo prevážne substituovaný fluórom,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, alebo 1-4C-alkoxylová skupina,

R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je hydroxyl, 1-8C-alkoxy, alebo 3-7C-cykloalkoxy a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-7C-alkyl, alebo 3-7C-cykloalkyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-piperidylový, 1-hexahydroazepinylový, alebo 4-morfolinylový radikál,

a soli uvedených zlúčenín.

4. Benzonaftyridíny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých

R^1 je metyl,

R^2 je metoxy alebo etoxy,

R^3 je metoxy alebo etoxy,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík,

R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je hydroxyl, alebo 1-8C-alkoxy, a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého vodík, 1-4C-alkyl, alebo 5-7C-cykloalkyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-piperidylový, 1-hexahydroazepinylový, alebo 4-morfolinylový radikál,

a soli uvedených zlúčenín.

4. Benzonaftyridíny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých

R^1 je metyl,

R^2 je etoxy,

R^3 je metoxy alebo etoxy,

R^4 je fenylový radikál, ktorý je substituovaný skupinou R^5 a R^6 , kde:

R^5 je vodík,

R^6 je skupina $CO-R^7$ alebo $CO-R^8$, kde:

R^7 je 1-4C-alkoxy, a

R^8 je $N(R^{81})R^{82}$, kde R^{81} a R^{82} sú nezávisle jeden od druhého 1-4C-alkyl, alebo 5-7C-cykloalkyl, alebo kde R^{81} a R^{82} spolu a so zahrnutím dusíkového atómu, ku ktorému sú viazané sú 1-piperidylový, alebo 1-hexahydroazepinylový radikál,

a soli uvedených zlúčenín.

6. Benzonaftyridíny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých sú vodíkové atómy v polohách 4a a 10b vzájomne k sebe v polohe *cis*, alebo soli týchto zlúčenín.

7. Benzonaftyridíny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých je v polohách 4a a 10b absolútna konfigurácia rovnaká ako v zlúčenine hydrochlorid (-)-*cis*-4-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-metylpiperidínu, ktorá má optickú otáčavosť $[\alpha]^{22}_D = -57,1^\circ$ ($c = 1$, metanol), ktorá sa môže použiť ako východiskový materiál.

8. Benzonaftyridíny, vybrané zo skupiny, ktorá obsahuje:

cis-8,9-dietoxy-6-(4-izopropoxykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-8,9-dietoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-8,9-dietoxy-6-(4-*N*-cyklohexyl-*N*-izopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-8,9-dietoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

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

cis-8,9-dietoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-9-etoxy-8-metoxy-6-(4-diizopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-9-etoxy-8-metoxy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-9-etoxy-8-metoxy-6-[4-(hexahydroazepin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín;

cis-9-etoxy-8-metoxy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]-naftyridín

a solí týchto zlúčenín,

ktoré sa môžu pripraviť z východiskových dihydrochloridu (-)-*cis*-4-amino-3-(3,4-dietoxy-fenyl)-1-metylpiperidínu alebo dihydrochloridu (-)-*cis*-4-amino-3-(3-etoxy-4-metoxy-fenyl)-1-metylpiperidínu.

9. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jeden alebo viac benzonaftyridínov podľa nároku 1 spolu s bežnými farmaceutickými pomocnými látkami a/alebo prísadami.

10. Použitie benzonaftyridínov podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečbu chorôb dýchacích ciest a/alebo dermatóz.

Odkazy na literaturu

- [1] Thompson W.J. a Appleman M. M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme; Adv. Cycl. Nucl. Res. 10, 69 až 92 (1979)
- [2] Bauer A. C. a Schwabe U., An improved assay of cyclic 3',5'-nucleotide phosphoesterase with QAE Sephadex A-25, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193 až 198 (1980)
- [3] Gietzen K., Sadorf I. a Bader H., A model for the regulation of the calmodulin-dependent enzymes erythrocyte C^{2+} -transport ATPase and brain phosphodiesterase by activators and inhibitors, Biochem. J. 207, 541 až 548 (1982)
- [4] Schudt C., Winder S., Müller B. a Ukena D., Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes, Biochem. Pharmacol. 42, 153 až 162 (1991)
- [5] Schudt C., Winder S., Forderkuntz S., Hatzelmann A. a Ullrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344, 682 až 690 (1991).
- [6] Hatzelmann A. a Ullrich V., Regulation of 5-lipoxygenase activity by the glutathione status in human polymorphonuclear leukocytes, Eur. J. Biochem. 169, 175 až 184 (1987).