



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P20040229 A2

HR P20040229 A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C 07 D 491/04  
A 61 K 31/45

(21) Broj prijave u HR: P20040229A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 08.03.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 28.02.2005.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/08505

Datum podnošenja međunarodne prijave 31.07.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/014123

Datum međunarodne objave 20.02.2003.

(31) Broj prve prijave: 01119321.6 (32) Datum podnošenja prve prijave: 10.08.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:

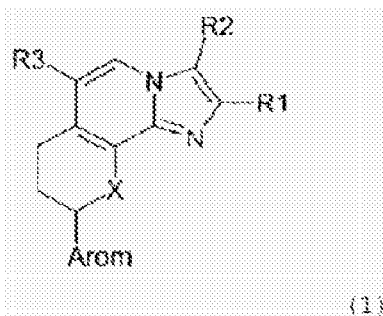
(72) Izumitelji:

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

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: TRICIKLIČNI IMIDAZOPIRIDINI

(57) Sažetak



Izum osigurava spojeve formule 1, u kojoj su supstituenti i simboli su kao što je definirano u opisu. Spojevi inhibiraju sekreciju želučane kiseline.

HR P20040229 A2

## OPIS IZUMA

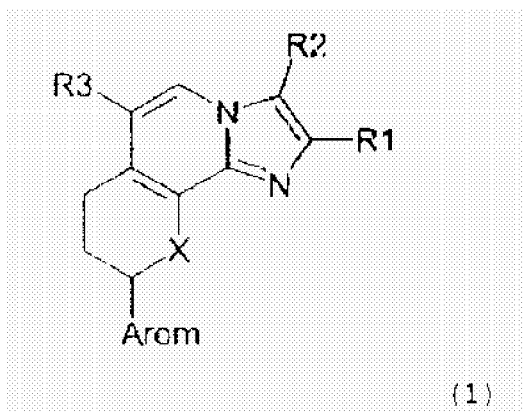
## Područje izuma

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

## Pozadina izuma

- 10 U.S. Patent 4,468,400 opisuje triciklične imidazo[1,2-a]piridine koji imaju različite sustave prstenova spojene na imidazopiridinski kostur, spojeve koji su prikladni za tretiranje bolesti peptidnog ulcera. Međunarodni patenti WO95/27714, WO98/42707, M098/54188, WO00/17200, WOO/26217 i WO 00/63211 prikazuju derivate tricikličnih imidazopiridina koji imaju veoma specifičan način substitucije, spojeve koji su slični navedenom, a prikladni su za tretiranje gastrointestinalnih smetnji. -Kaminski et al., J.Med.Chem, 1991, 34, 533-541 i 1997, 40, 427-436 opisuje sintezu imidazo[1,2-a]piridina i njihovu upotrebu kao antiulceroznih sredstava.

- 15 Izum osigurava spojeve formule 1



gdje

- 20 R1 je vodik, 1-4C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil ili hidroksi-1-4C-alkil,  
 R2 je vodik, 1-4C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, hidroksi-1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil, fluor-1-4C-alkil ili cianometil,  
 R3 je hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, fluor-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil ili radikal -CO-NR31R32, gdje  
 25 R31 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil i  
 R32 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, ili gdje  
 R31 i R32 zajedno i uključujući atom dušika na koji su dodani formiraju piperidino, piperidino ili morfolino radikal,  
 Arom je R4-, R5-, R6- i R7-substituirani mono- ili biciklični aromatski radikal odabran iz skupine koja sadržava fenil, naftil, pirolil, pirazolil, imidazolil, 1,2,3-triazolil, indolil, benzimidazolil, furanil (fural), benzofuranil (benzofural),  
 30 tiofenil (tienil), benzotiofenil (benzo-tienil), tiazolil, izoksazoli, piridinil, pirimidinil, kvinolinil i izokvinolinil,  
 gdje  
 R4 je vodik, 1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 2-4C-alkeniloksi, 1-4C-alkilkarbonil, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, karboksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-karbonil-1-4C-alkil, halogen, hidroksil, aril, aril-1-4C-alkil, ariloksi, aril-1-4C-alkoksi, tri fluormetil, nitro, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, 1-4C-alkil karbon i lami no, 1-4C-alkoksi  
 35 karbonilamino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonil amino ili sulfonil,  
 R5 je vodik, 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil ili hidroksil,  
 R6 je vodik, 1-4C-alkil ili halogen i  
 R7 je vodik, 1-4C-alkil ili halogen,  
 gdje  
 40 aril je fenil ili sutastituirani fenil koji ima jedan, dva ili tri jednaka ili različita substituenta iz skupine koja sadržava 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil, ni tro, trifluormetoksi, hidroksil i ciano,  
 X je O (kisik) ili NH, i njegove soli.

- 45 1-4C-alkil označava ravni-lanac ili razgranati alkil radikala koji imaju 1-4 atona ugljika. Primjeri koji se mogu navesti su buti l, izobutil, sec-butil, tert-butil, propil, izopropil, etil ili metil radikali.

3-7C-cikloalkil označava ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil i cikloheptil, od kojih se preferiraju ciklopropil, ciklobutil i ciklopentil.

3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil označava jedan od gore spomenutih 1-4C-alkil radikali koji je substituiran s jednim od gore navedenih 3-7C-cikloalkil radikala. Primjeri koji se mogu spomenuti su ciklopropilmetil, cikloheksilmetil i cikloheksiletil radikali.

5 1-4C-alkoksi prikazuje radikale koji osim atoma kisika, sadržavaju ravni-lanac ili razgranati alkil radikal koji ima 1 do 4 atoma ugljika. Primjeri koji se mogu navesti su butoksi, izobutoksi, sek-butoksi, tert-butoksi, propoksi, izopropoksi i preferirano etoksi i n-etoksi radikali.

10 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil prikazuje jedan od gore navedenih 1-4C-alkil radikala koji je substituiran s jednim od gore spomenutih 1-4C-alkoksi radikala. Primjeri koji se mogu navesti su metoksietil, metoksietil i butoksietil radikali.

15 1-4C-alkoksikarbonil (-CO-1-4C-alkoksi) prikazuje karbonil skupinu na koju je dodan jedan od gore navedenih 1-4C-alkoksi radikala. Primjeri koji se mogu navesti su metoksikarbonil ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ) i etoksikarbonil ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ) radikali.

2-4C-alkenil prikazuju ravni lanac ili razgranati alkenil radikle koji imaju 2 do 4 atoma ugljika. Primjeri koji se mogu navesti su 2-butenil, 3-butenil, 1-propenil i 2-propenil (alil) radikali.

20 2-4C-alkinil prikazuje ravni lanac ili razgranate alkinil radikale koji imaju 2 do 4 atoma ugljika. Primjeri koji se mogu navesti su 2-butini, 1,3-butenil i preferirano, 2-propinil (propargil radikali).

Fluor-1-4C-alkil prikazuje gore navedene 1-4C-alkil radikal koji su substituiran s jednim ili više atoma fluora. Primjer koji se može navesti je trifluormetil radikal.

25 Hidroksi-1-4C-alkil prikazuje gore navedene 1-4C-alkil radikale koji su substituirani s hidroksil skupinom. Primjeri koji se mogu navesti su hidroksimetil, 2-hidroksietil i 3-hidroksipropil radikali.

U smislu izuma, halogen je brom, klor i fluor.

30 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi prikazuje gore navedene 1-4C-alkoksi radikale koji su substituirani s drugim 1-4C-alkoksi radikalom. Primjeri koji se mogu navesti su radikali 2-(metoksi) etoksi ( $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) i 2-(etoksi) etoksi ( $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ).

35 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil prikazuje jedan od gore navedenih 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil radikala koji je substituiran s jednim od gore navedenih 1-4C-alkoksi radikala. Primjer koji se može navesti je radikal 2-(metoksi) etoksietil ( $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ).

40 Fluor-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil prikazuje jedan od gore navedenih 1-4C-alkil radikala koji je substituiran s fluor-1-4C-alkoksi radikalom. Ovdje, fluor-1-4C-alkoksi prikazuje jedan od gore navedenih 1-4C-alkoksi radikala koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom. Primjeri potpuno ili pretežito fluorom substituiranih 1-4C-alkoksi koji se mogu spomenuti su 1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-propoksi, 2-trifluor-metil-2-propoksi, 1,1,1-trifluor-2-propoksi, perfluor-tert-butoksi, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-butoksi, 4,4,4-trifluor-1-butoksi, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoksi, perfluoretoksi, 1,2,2-trifluoretoksi, i osobito 1,1,2,2-tetrafluoretoksi, 2,2,2-trifluoretoksi, trifluoretoksi i preferirano difluoretoksi radikali.

45 1-7C-alkil prikazuje ravni lanac ili razgranate alkil radikale koji imaju 1 do 7 ugljikovih atoma. Primjeri koji se mogu navesti su heptil, izoheptil-(5-metilheksil), heksil, izoheksil-(4-metilpentil), neoheksil-(3,3-dimetilbutil), pentil, izopentil- (3-metilbutil), neopentil-(2,2-dimetil-propil), butil, izobutil, sec-butil, tert-butil, propil, izopropil, etil i metil radikali.

50 1-4C-alkilkarbonil prikazuje radikal koji, osim karbonil skupine, sadržava jedan od gore navedenih 1-4C-alkil radikala. Primjer koji se može navesti je acetyl radikal.

Karboksil-1-4C-alkil prikazuje, na primjer, karboksietil ( $-\text{CH}-\text{COOH}$ ) ili karboksietil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) radikal.

55 1-4C-alkoksikarbonil-1-4C-alkil prikazuje jedan od gore navedenih 1-4C-alkil radikala koji je substituiran s jednim od gore navedenih 1-4C-alkoksikarbonil radikala. Primjer koji se može navesti je etoksikarbonilmetil ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ) radikal.

60 Di-1-4C-alkilamino prikazuje amino radikal koji je substituiran s dva identična ili različita od gore navedena 1-4C-alkil radikala. Primjeri koji se mogu navesti su dimetilamino, dietilamino i diizopropilamino radikali.

1-4C-alkilkarbonilamino prikazuje amino radikal koji je substituiran s jednim od gore navedenih 1-4C-alkoksikarbonil radikala. Primjeri koji se mogu navesti su etoksikarbonilamino i metoksi karbonil amino radikali.

5 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonil prikazuje karbonil skupinu na koju je dodan jedan od gore navedenih 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi radikala. Primjeri koji se mogu navesti su 2-(metoksi)-etoksikarbonil ( $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ) i 2-(etoksi)-etoksikarbonil ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ) radikali.

10 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonilamino prikazuje amino radikal koji je substituiran s jednim od gore navedenih 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonil radikala. Primjeri koji se mogu navesti su 2-(metoksi)etoksikarbonilamino i 2-(etoksi)etoksikarbonil 1-amino radikali.

2-4C-alkeniloksi prikazuje radikal koji, osim atoma kisika, sadržava 2-4C-alkenil radikal. Primjer koji se može navesti je aliloksi radikal.

15 Aril-1-4C-alkil prikazuje aril-substituiran s 1-4C-alkil radikalom. Primjer koji se može navesti je benzil radikla.

Aril-1-4C-alkoksi prikazuje aril-substituiran 1-4C-alkoksi radiklom. Primjer koji se može navesti je benziloksi radikal.

20 Mono- ili di-1-4C-alkilamino radikali sadržavaju, osim atoma dušika, jedan ili dva od gore navedenih 1-4C-alkil radikala. Prednost ima di-1-4C-alkilamino i osobito dimetil-, dietil-ili diizopropilamino.

1-4C-alkilkarbonilamino prikazuje amino skupinu na koju je dodan 1-4C-alkilkarbonil radikal. Primjeri, koji se mogu navesti su propionilamino ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{C(O)NH-}$ ) i acetilamino (acetamino,  $\text{CH}_3\text{C(O)NH-}$ ) radikali.

25 Arom radikali koji se mogu navesti, za primjer, sljedeći substituenti: 4-acetoksifenil, 4-acetamidofenil, 2-metoksi-fenil, 3-metoksifenil, 4-metoksifenil, 3-benziloksifenil, 4-benziloksifenil, 3-benziloksi-4-metoksifenil, 4-benziloksi-3-metoksifenil, 3,5-bis-(trifluorometil)fenil, 4-butoksi fenil, 2-klorfenil, 3-klorfenil, 4-klorfenil, 2-klor-6-fluorfenil, 3-klor-4-fluorfenil, 2-klor-5-nitrofenil, 4-klor-3-nitrofenil, 3-(4-klor-fenoksi)fenil, 2,4-diklorfenil, 3, 4-difluorfenil, 2, 4-dihidroksi fenil, 2, 6-dimetoksi fenil, 3,4-dimetoksi-5-hidro ksifenil, 2,5-dimetilfenil, 3-etoksi-4-hidroksifenil, 2-fluorfenil, 4-fluorfenil, 4-hidroksifenil, 2-hidroksi-5-nitrofenil, 3-metoksi-2-nitrofenil, 3-nitrofenil, 2,3,5-triklorfenil, 2,4,6-trihidrofenil, 2,3,4-trimetoksifenil, 2-hidroksi-1-naftil, 2-iaetoksi-1-naftil, 4-metoksi-1-naftil, 1-metil-2-pirolil, 2-pirolil, 3-metil-2-pirolil, 3,4-dimetil-2-pirolil, 4-(2-metoksikarboniletil)-3-metil-2-pirolil, 5-etoksikarbonil-2,4-dimetil-3-pirolil, 3,4-dibrom-5-metil-2-pirolil, 2,5-dimetil-1-fenil-3-pirolil, 5-karboksi-3-etil-4-metil-2-pirolil, 3,5-dimetil-2-pirolil, 2,5-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-pirolil, 1-(2,6-diklor-4-trifluorometilfenil)-2-pirolil, 1-(2-nitrobenzil)-2-pirolil, 1-(2-fluorfenil)-2-pirolil, 1-(4-trifluorometoksifenil)-2-pirolil, 1-(2-nitrobenzil)-2-pirolil, 1-(4-etoksikarbonil)-2,5-dimetil-3-pirolil, 5-klor-1,3-dimetil-4-pirazolil, 5-klor-1-metil-3-trifluorometil -4-pirazolil, 1-(4-klor-benzil)-5-pirazolil, 1,3-dimetil-5-(4-klorfenoksi)-4-pirazolil, 1-metil-3-trifluorometil-5-(3-trifluorometilfenoksi)-4-pirazolil, 4-metoksikarbonil-1-(2,6-diklorfenil)-5-pirazolil, 5-aliloksi-1-metil-3-trifluorometil-4-pirazolil, 5-klor-1-fenil-3-trifluorometil-4-pirazolil, 3,5-dimetil-1-fenil-4-imidazolil, 4-brom-1-metil-5-imidazolil, 2-butimidazolil, 1-fenil-1,2,3-triazol-4-il, 3-indolil, 4-indolil, 7-indolil, 5-metoksi-3-indolil, 5-benziloksi-3-indolil, 1-benzil-3-indolil, 2-(4-klorfenil)-3-indolil, 7-benziloksi-3-indolil, 6-benziloksi-3-indolil, 2-metil-5-nitro-3-indolil, 4,5,6,7-tetrafluor-3-indolil, 1-(3,5-difluor-benzil)-3-indolil, 1-metil-2-(4-trifluorfenoksi)-3-indolil, 1-metil-2-benzimidazolil, 5-nitro-2-furil, 5-hidroksimetil-2-furil, 1,2-furil, 3-furil, 5-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-2-furil, 4-etoksikarbonil-5-raetil-2-furil, 5-(2-trifluor-metoksifenil)-2-furil, 5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furil, 4-brom-2-furil, 5-dimetilamino-2-furil, 5-brom-2-furil, 45 5-sulfo-2-furil, 2-benzofuril, 2-tienil, 3-tienil, 3-metil-2-tienil, 4-brom-2-tienil, 5-brom-2-tienil, 5-nitro-2-tienil, 5-metil-2-tienil, 5-(4-metoksifenil)-2-tienil, 4-metil-2-tienil, 3-fenoksi-2-tienil, 5-karboksi-2-tienil, 2,5-diklor-3-tienil, 3-metoksi-2-tienil, 2-benzotienil, 3-metil-2-benzotienil, 2-brom-5-klor-3-benzotienil, 2-tiazolil, 2-amino-4-klor-5-tiazolil, 2,4-diklor-5-tiazolil, 2-dietilamino-5-tiazolil, 3-metil-4-nitro-5-izoksazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 6-metil-2-piridil, 3-hidroksi-5-hidroksimetil-2-metil-4-piridil, 2,6-diklor-4-piridil, 3-klor-5-trifluorometil-2-piridil, 4,6-dimetil-1-2-piridil, 50 4-(4-klorfenil)-3-piridil, 2-klor-5-metoksi-karbonil-6-metil-4-fenil-3-piridil, 2-klor-3-piridil, 6-(3-trifluorometilfenoksi)-3-piridil, 2-(4-klor-fenoksi)-3-piridil, 2,4-dimetoksi-5-pirimidin, 2-kvinolinil, 3-kvinolinil, 4-kvinolinil, 2-klor-3-kvinolinil, 2-klor-6-metoksi-3-kvinolinil, 8-hidroksi-2-kvinolinil i 4-izokvinolinil.

55 Prikladne soli spojeva formule 1 su - ovisno o substituciji -osobito soli svih dodanih kiselina. Osobito spomenute mogu se izraditi od farmaceutski prihvatljivih soli anorganskih i organskih kiselina koje se uobičajeno koriste u farmaciji. Te odgovarajuće kiseline su vodo-topive i vodo-netopljive soli dodanih kiselina kao što su na primjer klorovodična kiselina, bromovodična kiselina, fosforna kiselina, dušična kiselina, sumporna kiselina, octena kiselina, limunska kiselina, D-glukonska kiselina, benzojeva kiselina, 2-(4-hidroksibenzoil)benzojeva kiselina, maslačna kiselina, sulfosalicilna kiselina, maleic kiselina, laurilna kiselina, jabučna kiselina, fumarna kiselina, sukcininska kiselina, 60 oksalna kiselina, vinska kiselina, embonična kiselina, stearinska kiselina, toluensulfonska kiselina, metansulfonska kiselina ili 3-hidroksi-2-naftoična kiselina, kada se koriste u proizvodnji soli u ekvimolarnom omjeru ili omjeru različitom od njega, ovisno o tome da li je kiselina mono- ili polibazična i koja se sol zahtjeva.

Farmakološki neprihvatljive soli, koje se mogu početno dobiti, na primjer, kao produkt postupka u proizvodnji spojeva u skladu s izumom u industrijskom omjeru, su pretvorene stručnjacima poznatim postupkom u farmakološki prihvatljive soli.

5

Stručnjacima je poznato da spojevi u skladu s izumom i njihove soli mogu, na primjer kada se izoliraju u kristalnom obliku, sadržavati različitu količinu otapala. Izum zbog toga obuhvaća sva otapala i, osobito, sve hidrate spojeva formule 1, i sve solvate i, napose, sve hidrate soli spojeva formule 1.

10 Spojevi formule 1 imaju najmanje jedan kiralni centar u kosturu. Izum tako osigurava sve moguće enantiomere u svim omjerima, uključujući čiste enantiomere, koji su preferirani predmet izuma.

Posebno se može navesti izrada spojeva formule 1, gdje

15 R1 je vodik, 1-4C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 2-4C-alkinil ili fluor-1-4C-alkil, R2 je vodik, 1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil ili fluor-1-4C-alkil,

R3 je hidro-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, ili radikal -CO-NR31R32,

gdje

20 R31 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil i R32 je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil,

ili gdje

R31 i R32 zajedno i uključujući atom vodika na kojem su dodani su pirolidino, piperidino ili niorfolino radikal.

25 Arom je R4-, R5-, R6- i R7-substituirani mono- ili biciklični aromatski radikal odabran je iz skupine koja sadržava fenil, furanil (fural) i tiofenil (tienil),

gdje

30 R4 je vodik, 1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkilkarbonil, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, hidroksil, trifluormetil, 1-4C-alkilkarbonilamino, 1-4C-alkoksikarbonilamino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonilamino ili sulfonil, R5 je vodik, 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil ili hidroksil R6 je vodik ili 1-4C-alkil i

R7 je vodik,

X je O (kisik) ili NH,

i njegove soli.

35 Spojevi kojima su obuhvaćeni oni spojevi formule 1 gdje

R1 je 1-4C-alkil

R2 je 1-4C-alkil, halogen ili fluor-1-4C-alkil,

R3 je hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, ili radikal -CO-NR31R32,

40 gdje

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

R32 je 1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil,

ili gdje

R31 i R32 zajedno i uključujući atom dušika na kojem su dodani formiraju pirolidino, piperidino ili morfolino radikal,

45 Arom je R4-, R5-, R6- i R7-substituirani fenil,

gdje

R4 je vodik ili 1-4C-alkil,

R5 je vodik ili 1-4C-alkil,

R6 je vodik ili 1-4C-alkil i

50 R7 je vodik,

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

Osobiti naglasak je stavljen na spojevima formule 1 gdje

R1 je metil,

55 R2 je metil, klor ili difluormetil,

R3 je hidroksimetil, metoksimetil, metoksietoksimetil, 1-4C-alkoksikarbonil ili radikal CO-NR31R32,

gdje

R31 je metil ili etil i

R32 je metil ili etil

60 ili gdje

R31 i R32 zajedno uključujući atom dušika na koji su dodani morfolino radikali, Arom je fenil, 2-metilfenil, 2-izopropilfenil, 2,6-dimetilfenil, 2,6-diizopropilfenil, 2,4,6-trimetilfenil ili 2,4,6-triizopropilfenil i X je O (kisik) ili NH, i njihove soli.

- 5 Osobiti naglasak isto je stavljen na spojeve formule 1  
gdje  
R1 je 1-4C-alkil  
R2 je 1-4C-alkil  
R3 je 1-4C-alkoksikarbonil ili radikal -CO-NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>,  
10 gdje  
R31 je 1-4C-alkil i  
R32 je 1-4C-alkil, Arom je fenil i X je O (kisik), i njihove soli.

- Osobito naglasak dodatno je stavljen na spojeve formule 1  
15 gdje  
R1 je 1-4C-alkil  
R2 je 1-4C-alkil  
R3 je 1-4C-alkoksikarbonil ili radikal -CO-NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>,  
gdje  
20 R31 je 1-4C-alkil i  
R32 je 1-4C-alkil,

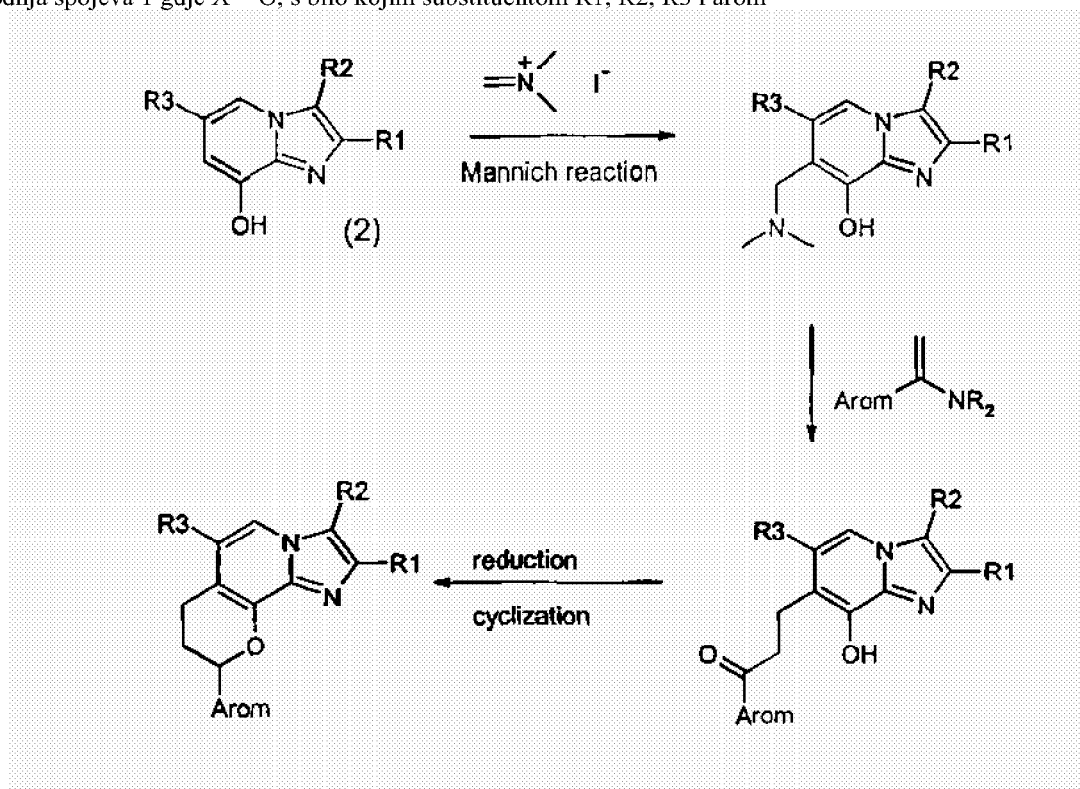
- Arom je fenil ili 2-metil-6-etilfenil i  
X je O (kisik),  
25 i njihove soli.

- Tipični spojevi u skladu s izumom su  
2,3-dimetil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]-imidazo[1,2-a] piridin-6 (N,N-dimetil) karbamid,  
2,3-dimetil-9-(2-etil-6-metil-fenil)-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]piridin-6(N,N-dimetil)karbamid,  
30 2,3-dimetil-9-(2-etil-6-metil-fenil)-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]piridin-6(N,N-dietil)karbamid,  
2,3-dimetil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]-imidazo[1,2-a] piridin-6 (N,N-dietil) karbamid,  
etil 2,3-dimetil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]-  
imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat,  
metil 2,3-dimetil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat,  
35 etil 2,3-dimetil-9-(2-etil-6-metil-fenil)-7H-8,9-dihidro-pirano [2,3-c]-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat,  
metil 2,3-dimetil-9-(2-etil-6-metil-fenil)-7H-8,9-dihidro-pirano [2,3-c]-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat,  
i soli tih spojeva.

- Spojevi u skladu s izumom mogu se proizvesti kao što je opisano na tipičan način u dolje navedenim primjerima, ili  
40 polazeći od odgovarajućih polaznih materijala upotrebom analognih faza proizvodnje (vidi, na primjer, US Patent 4,468,400 ili WO 95/27714), ili kao što je ilustrirano prilično općenito u shemama dolje.

**Shema 1:**

Proizvodnja spojeva 1 gdje X = O, s bilo kojim substituentom R1, R2, R3 i arom

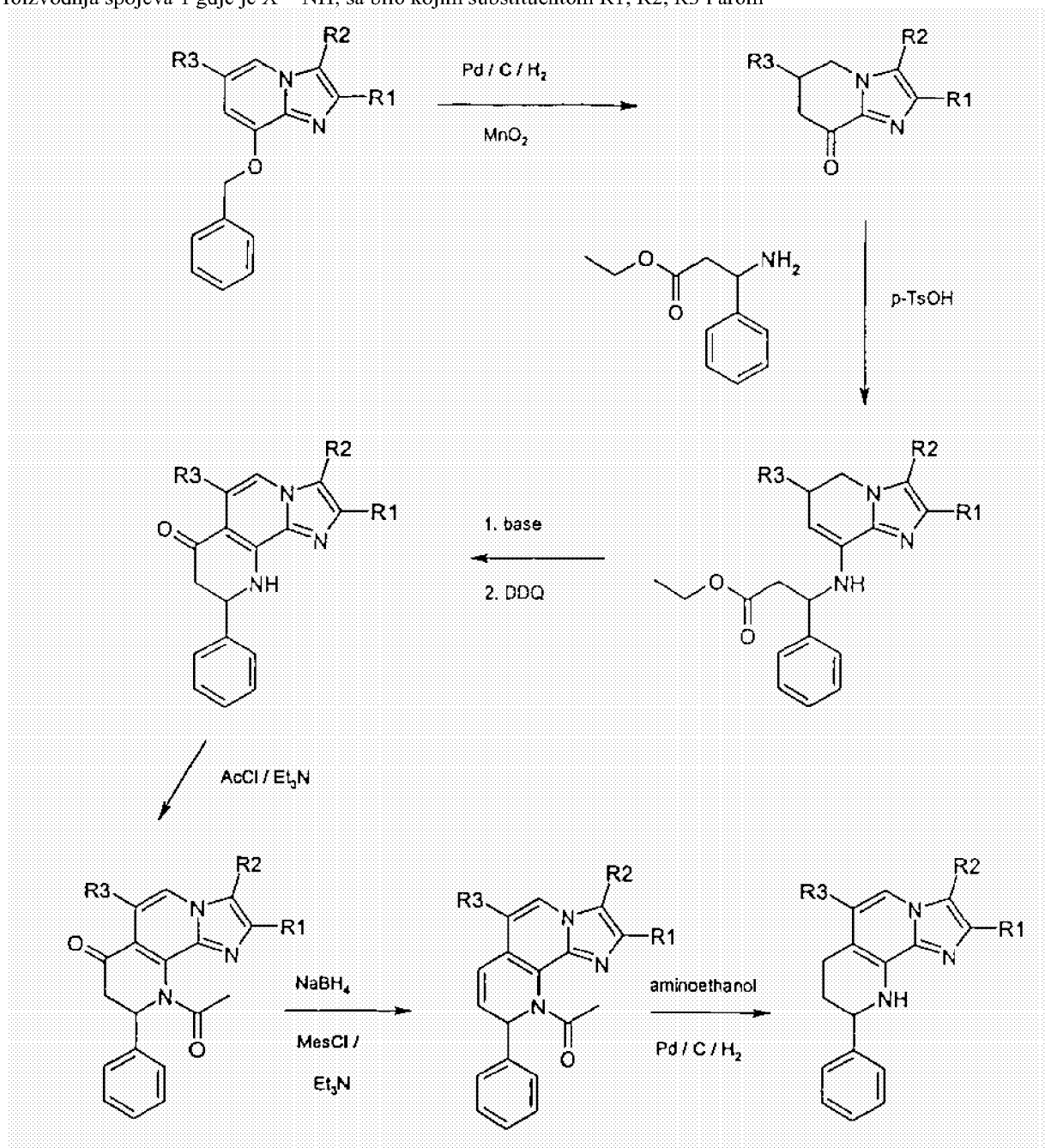


- 5 Pojedina faza procesa proizvodi se na način poznat stručnjacima, na primjer kao što je detaljnije opisano u WO 95/27714.

Spojevi formule 1 gdje X = NH može se dobiti u skladu sa dolje datom shemom 2:

## Shema 2:

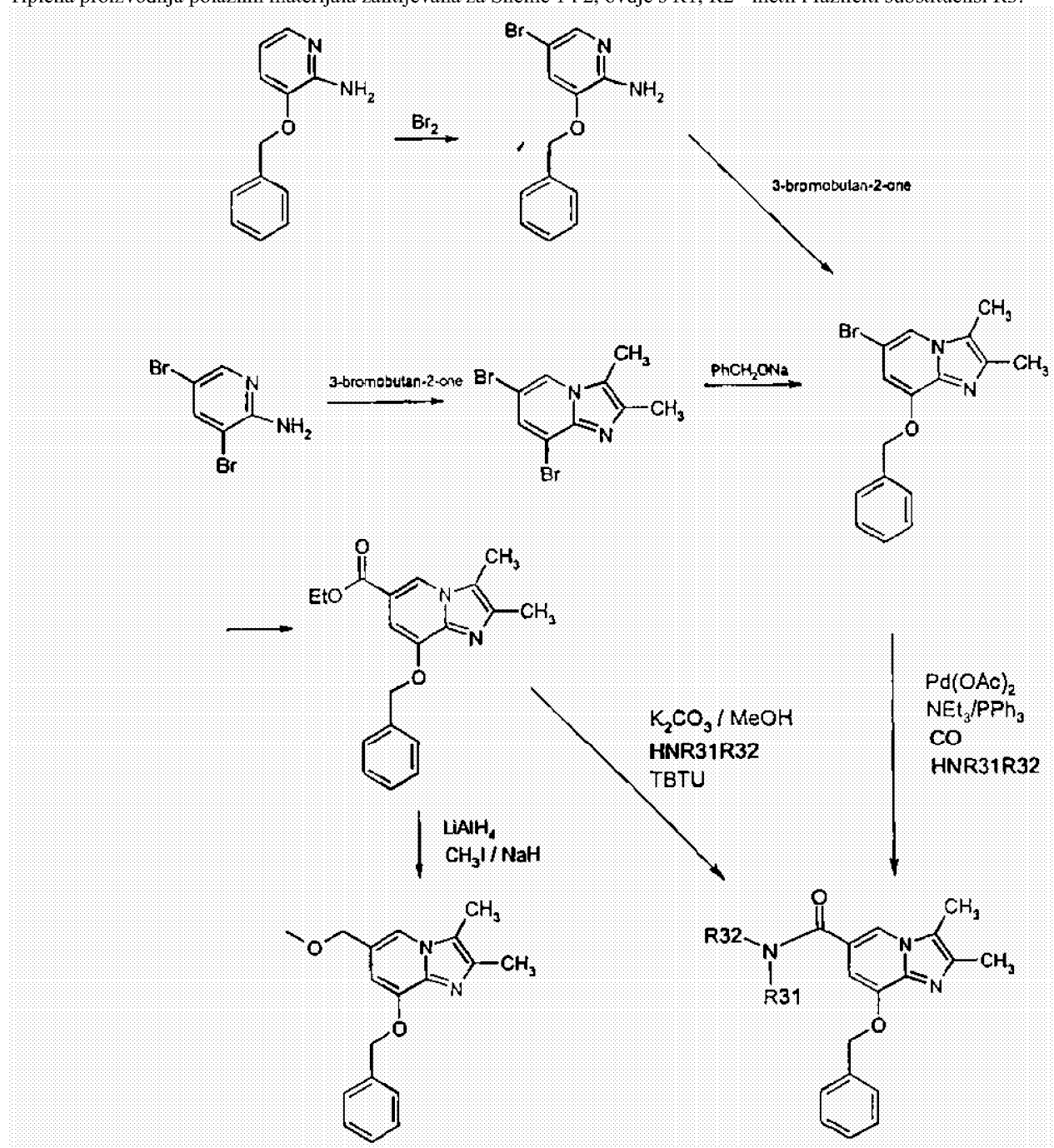
Proizvodnja spojeva 1 gdje je X = NH, sa bilo kojim substituentom R1, R2, R3 i arom



- 5 Polazni materijali u Shemama 1 i 2 mogu se pripremiti, na primjer, u skladu s postupkom koji je ilustriran dolje u Shemi 3.

## Shema 3:

Tipična proizvodnja polaznih materijala zahtijevana za Sheme 1 i 2, ovdje s R1, R2= metil i različiti substituenti R3.



- 5 Proizvodnja 8-benziloksi-6-bromoimidazopiridina se izvodi na način poznat stručnjacima. Konverzija atoma broma u etil ester radikal može biti učinkovita različitim putovima, na primjer upotrebom Heck karbonilacije (s Pd(II), ugljičnim monoksidom i etanolom) ili metalacijom na 6-poziciji (s litijem ili magnezijem) i kasnijom Grignart reakcijom. Metalacija isto nudi mogućnost uvođenja drugih zahtijevanih skupina R3 na poziciju 6. Polazeći od esterske skupine, ako se zahtjeva uvođenje drugih zahtijevanih skupina R3 na poziciju 6, na primjer hidroksi-1-4C-alkil radikala (osobito hidroksimetil radikala), redukcijom ester radikala i s litij aluminij hidridom, ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil radikalima (osobito 1-4C-alkilmetil radikalima) s kasnijom eterifikacijom kao što je ilustrirano u Shemi 3.
- 10

Za dobivanje spojeva formule 2, 8-benziloksi spojevi proizvedeni u skladu sa Shemom 3 trebaju biti debenzilirani. Debenzilacija/redukcija tih 8-benziloksi spojeva se slično izvodi na način poznat od prije, na primjer upotrebom vodik/Pd(O).

15

Ako spojevi formule 2 kada se zahtjeva da je R3=CO-NR31R32, moguće je izvesti odgovarajućom derivatizacijom na način poznat od prije (konverzijom estera u amid ili direktnim uvođenjem amid radikla polazeći od 6-brom spoja).

Polazni materijali s različitim substituentima R1 i R2 su poznati, ili se oni mogu proizvesti na poznati način, analogno poznatim spojevima, na primjer bazirano na Shemi 3. Alternativno, derivatizacije se isto mogu izvesti u stanju spojeva 1. Tako, upotreba spojeva gdje je R2=H, moguće je proizvesti, na primjer, spojeve gdje R2=CH<sub>2</sub>OH (s Vilsmaier-ovom reakcijom i kasnijom redukcijom); gdje R2=C1 ili Br (klorinacijom ili brominacijom), gdje R2= propinil (od odgovarajućeg spoja broma upotrebom Sonogashira reakcije) ili R2=alkoksikarbonil (od odgovarajućeg brom spoja s Heck karbonilacijom).

Primjeri navedeni dolje daju ilustraciju izuma detaljnije bez ograničavanja. Drugi spojevi formule 1 kojih proizvodnja nije zahtijevana uobičajeno se mogu slično proizvesti na analogan način ili način stručnjacima poznat oči prije, upotrebom uobičajenih proizvodnih tehnika. Spojevi izneseni kao primjeri, i soli tih spojeva, su preferirani predmeti izuma. Skraćenica min stoji za minutu (e), H stoji za sat (e), a 1.1. stoji za točku tališta.

#### Primjeri

#### Krajnji produkti

1. 2,3-dimetil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]-N- (dietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksamid  
Na 25 °C, 3 ml brom trifluorid etera ta se doda kap po kap uz miješanje u otopinu od 1.00 g (2.53 mmol) 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-((3-fenil-3-hidroksi)propanil)-N-(dietil)imidazo[1,2-a]-piridin-6-karboksamida u diklormetanu. Reakcijska smjesa se miješa na 25°C kroz sljedeća 4 sata i potom se prelije u zasićenu otopinu NaHCO<sub>3</sub> i ekstrahira ponovljeno s diklormetanolom. Spojene organske faze se koncentriraju pod reduciranim tlakom. Nastali sirovi produkt se odvoji kolonskom kromatografijom (diklormetan/metanol: 13/1) i purificira. Dobije se 0.90 g(2.38 mmol) imenovanog spoja kao bezbojna pjena. <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, [D<sub>6</sub>]-DMSO; 100 °C):δ= 1.19(t,6H), 2.17-2.30(m, 2H) 2.35 (s,3H), 2.43(s,3H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.77-2.93(m, 1H), 3.42(dd, 4H), 5.35(dd, 1H), 7.43-7.57(m,5H), 7.73(s, 1H).

2. etil 2,3-dimetil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]-imidazo [1,2-a]piridin-6-karboksilat  
U falme-dried flask setu pod argonom, otopina etil 2,3-dimetil-8-hidroksi-7- (3'-hidroksi-3'-fenilpropil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat (250 mg, 0.68 mmol) u diklormetanu (15 ml) je tretirano s bor trifluorid eteratom u suvišku (1.71 ml, 13.6 mmol). Otopina se miješa kroz 4 sata na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa se ohladi na 0°C dodavanjem zasićene otopine amonijevog klorida (20 ml). pH se podesi na 7 upotrebom 6 H otopine natrij hidroksida (3 ml). Vodena faza se ekstrahira s diklormetanolom (3x20 ml). Spojene organske faze se isperu s 20 ml vode i osuše iznad natrij sulfata. Nakon evaporacije otapala ostatak se (245 mg bezbojne krutine) purificira s falsh kromatografijom [silika gel, sustavom otapala: petrol eter/etil acetat= 1:1 (v/v)]. Imenovani spoj (164 mg, 69 %) je dobiven kao bezbojna krutina (točka tališta 146-147°C); 99.1% čistoće u skladu s HPLC analizom.

3. 2,3-dimetil-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]-imidazo[1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil)karbamid  
U boci napunjenoj s argonom, rastopi se 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(3'-fenilpropil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil)karbamid (2.00 g, 5.4 mmol) u absolutnom diklormetanu (200 ml). Otopina se miješa na sobnoj temperaturi i doda se bor trifluorid eterat (1.4 ml, 11 mmol). Postepeno se formira precipitat koji oblaže stjenku boce. Drugi dio bor trifluorici eterata se doda nakon reakcijskog vremena od 1 sat (2.8 ml, 22 mmol) i 2 sata (1.4 ml, 11 mmol). Nakon ukupnog vremena reakcije od 5 sati supornatant otopina se prelije na ohlađenu zasićenu otopinu amonij klorida (10 ml). Nastala smjesa se neutralizira na 0°C s 2N otopinom natrij hidroksida. Faze se odvoje i vodena faza se ekstrahira s diklormetanolom (3x20 ml). Spojene organske faze se isperu s vodom (20 ml) i koncentriraju u rotavaporu. Preostala krutina (800 mg) se ispere s acetonom (15 ml) i dietil eterom. Imenovani spoj (0.46 g, 24%) dobije se kao bezbojna krutina, točke tališta 245-247 °C, čistoće po <sup>1</sup>H NMR spektroskopiji i HPLC (99.6%).

#### Polazni materijali

##### A. 6,8-dibrom-2,3-dimetilimidazo [1,2-a]piridin

Smjesa od 31.8 g 2-amino-3,5-dibrompiridina, 22 g 3-brom-2-butanona i 350 ml tetrahidrofurana zagrije se do refluksa kroz 9 dana, a nastali precipitat se odfiltrira i osuši pod reduciranim tlakom. Precipitat se potom suspendira u li vode, a suspenzija se podesi na pH 8 s 6 M vodenom otopinom natrij hidroksida. Nastali precipitat se odfiltrira i ispere s vodom. Dobije se 28 g imenovanog spoja 1.1. oko 90 °C (sinters).

##### B. 8-benziloksi-6-brom-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

Uz hlađenje ledom, 34.8 ml bezil alkohola doda se kap po kap u suspenziju od 13.5 g natrij hidrida (60% suspenzije u parafinu) u 510 ml dimetilformamida, a smjesa se miješa kroz 1 sat sve dok se ne završi razvoj plina. 51.2 g 6,8-dibrom-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina se potom uvede u malim obrocima, a smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz 40 sati. Smjesa se potom prelije uli ledene-vode i ekstrahira tri puta svaki puta s 100 ml diklormetana, spojeni organski

ekstrakt se ispere sa zasićenom vodenom otopinom amonijklorida i dva puta s vodom koncentrira do suhoga pod reduciranim tlakom, a ostatak se usitni s malo etil acetata. Nastali precipitat se odfiltrira i osuši pod reduciranim tlakom. Dobije se 43.2 g imenovanog spoja 1.1. 151-3 °C (etil acetat).

5 C. 2,3-dimetil-8-benziloksi-N-(dietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-)karboksamid  
7.50 g (22.6 mmol) 8-benziloksi-6-brom-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina, 0.75 g (3.34 mmol) paladij-II acetata, 2.63 g (10.02 mmol) trifenilfosfina i 7.50 ml (53.81 mmol) trietilamina se suspendira u dimetilaminu (120 ml) i, na 120 °C i pod tlakom CO od 6 bara, miješa se u autoklavu kroz 16 sati. Nakon hlađenja, katalizator se odfiltrira a sirovi produkt se koncentrira pod reduciranim tlakom a potom se odvoji i purificira kolonskom kromatografijom (diklormetan/metanol: 100/1). Dobije se 5.58 g (15.88 mmol/7(H) imenovanog spoja kao bezbojni kristali t. t. 146-148 °C (aceton/dietil eter).

D. 2,3-dimetil-8-hidroksi-N-(dietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksamid  
Na 78 °C, miješa se 4.30 g (12,2 mmol) 2,3-dimetil-8-benziloksi-N-(dietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksamida, 5.00 ml (54.0 mmol) cikloheksa-1,4-diena i 0.43 g (4.04 mmol) paladija (10% na ugljiku) u etanolu (43 ml) kroz 4 sata. Katalizator se potom odfiltrira i koncentrira ostatak se usitni s acetonom. Dobije se 2.50 g (9.57 mmol/78 %) imenovanog spoja kao bezbojne kristale 1.1. 215-218 °C (aceton/dekompozicija).

E. 2,3-dimetil-7-dimetilaminometil-8-hidroksi-N-(dietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksamid  
Uz miješanje, u 1.75 g (9.26 mmol) N,N-dimetilmetilenamonij jodida doda se u kratkom razmaku otopina 2.20 g (8.42 mmol) 2,3-dimetil-8-hidroksi-N-(dietil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksamida u diklormetanu (100 ml). Smjesa se miješa sljedećih 16 sati, a potom se prekine reakcija dodavanjem natrij bikarbonata. Smjesa se potom ponovljeno ekstrahira s diklormetanom. Spojene organske faze se isperu s malo vode i koncentriraju pod reduciranim tlakom. Dobije se 2,60 g (8.17 mmol/97%) imenovanog spoja kao bezbojna pjena.  
1H-NMR (200MHZ, [d<sub>6</sub>]-DMSO: δ= 1.13 (t,6H), 2.32 (s,3H), 2.37 (s,3H), 3.41 (m, 4H), 6.38 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

25 F. 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-((3-fenil-3-okso)propanil)-N-(dietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksamid  
Na 80°C, 240 g (7.50 mmol) 2,3-dimetil-7-dimetilaminometil-8-hidroksi-N-(dietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksamida, otopi se u toluenu, (35,0 ml), doda se kap po kap uz miješanje u otopinu 4. 50 g (10.0 mmol) 1-fenil-1-N-morfolinitilena u toluenu (35.0 ml) i smjesa se potom miješa na 90 °C daljnji sat vremena. Ohlađena reakcijska smjesa se koncentrira pod reduciranim tlakom a sirovi produkt se odvoji i purificira kolonskom. kromatografijom (diklormetan/metanol: 13/1). Dobije se 1.60 g (4.07 mmol/54 %) imenovanog spoja kao bezbojne kristale t.t. 218-220 °C (aceton/dekompozicija).

35 G. 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-((3-fenil-3-hidroksi)propanil)-N(dietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksamid  
0.31 g (8.20 mmol) natrij borhidrida se doda u kratkom vremenu i s miješanjem u 1.40 g (3.55 mmol) 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-((3-fenil-3-okso)propanil)-N-(dietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksamida otopi se u diklormetanu (30 ml). Reakcijska smjesa se miješa kroz sljedeći 30 min i potom koncentrira pod reduciranim tlakom, i doda se zasićena otopina amonijklorida. Smjesa se potom ponovljeno ekstrahira s diklormetanom. Spojene organske faze se koncentriraju pod reduciranim tlakom. Nastali sirovi produkt se odvoji i purificira kolonskom kromatografijom (diklormetan/metanol: 13/1). Dobije se 1.23 g (3.10 mmol/ 88%) imenovanog spoj a kao bezbojne kristale 1.1. 210-213 °C (diklormetan/dekompozicija).

H. etil 8-O-benzil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat  
U čeličnom autoklavu obloženom teflonom 8-benziloksi-6-brom-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin (4.0 g, 12 mmol), paladij acetat (400 mg, 1.78 mmol), trifenilfosfin (1.33 g, 5.1 mmol), i trietilamin (10 ml) se rastope u etanolu (50 ml). Autoklav se očisti s ugljičnim monoksidom, pod tlakom od 5 bara, i zagrije na 100 °C kroz 16 sati. Reakcijska smjesa se koncentrira u rotavaporu i purificira 5 flash kromatografijom (silika gel, sustav otapala: etil acetat). Kristalna krutina se dalje purificira ispiranjem s dietil eterom. Bezbojne iglice imenovanog spoj a (2.37 g, 61%) se dobiju a njino je 1.1. 140-141 °C. Koncentracija matične tekućine daje prinos 1.1 g (28 %) imenovanog spoja.

50 I. etil 2,3-dimetil-8-hidroksi-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat  
U inertnoj atmosferi, etil 8-O-benzil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat (8.14 g, 25.1 mmol) se rastopi a 80 ml etanola. Otopina se tretira s 1,4-cikloheksadienom (11.9 ml, 126 mmol) i 10% paladija na uglj enu (0.8 g). Reakcijska smjesa se zagrije na 80 °C i miješa na toj temperaturi 18 sati. Otopina se ohladi na sobnu temperaturu, 10 g silika gela se doda, i evaporira otapalo. Ostatak se doda u kolonu napunjenu sa silika gelom. Elucija sa smjesom diklormetana i metanola [15:1 (v/v) ] a prinos imenovanog spoja (4.73 g, 80%); čistoće 1H NMR spektroskopijom. Bezbojna krutina ima točku tališta od 241 °C (dekomp.).

60 J. etil 2,3-dimetil-7-(N,N-dimetilaminoetil)-8-hidroksi-imidazo[1,2-a]piridin-6-karb-oksilat  
Tijekom razdoblja od 30 minuta, N,N-dimetilmetilenamonij jodid (Eschenmose-ova sol, 435 mg, 2.35 mmol) se doda otopina etil 2,3-dimetil-8-hidroksi-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat (500 mg, 2.14 mmol) u 15 ml diklormetana. Reakcijska smjesa se miješa 2.5 sata na sobnoj temperaturi i formira se bezbojni precipitat koji je uočen. 20 ml dio

zasićene otopine natrij hidrogenkarbonata i diklormetana se doda u reakcijsku smjesu. Vodena faza se ekstrahira s diklormetanom (3x20 ml). Spojene organske faze se isperu s vodom (20 ml), osuše iznad natrij sulfata, ispare i osuše. Imenovani spoj (578 mg, 93%) izolira se kao zelenkasta pjena koja sadržava tragove onečišćenja.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  = 1.41 (t, 3H); 2.40(s, 12H), 4.19 (s, 2H), 4.37(q, 2H), 8.04(s, 1H).

K. etil 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(3-okso-3-fenilpropil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-karboksilat

U flame-dried-bocu pod argonom, etil 2,3-dimetil-7-(N,N-dimetilaminometil)-8-hidroksi-imidazo [1,2-a]piridin-6-karboksilat (1.17 g, 4.0 mmol) i pirolidin enamina (1.06 g, 5.2 mmol, proizveden u skladu s W. A. White, H. Weingarten, J. Org. Chem. 1967, 32, 213-214) su rastopljeni u absolutnom toluenu (20 ml). Otopina se zagrije na 100 °C. Nakon 40 minuta reakcijska smjesa se evaporira do suhoga. Sirovi produkt (1.89 g crvene krutine) se purificira flash kromatografijom [silika gel, sustav otapala: diklormetan/metanol = 15:1 (v/v)]. Imenovani spoj (1.23 g, 84%) dobije se kao smeđa pjena (90% čistoće u skladu s  $^1\text{H}$  NMR analizom).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  = 1.39(t, 3H), 2.39(s, 6H); 3.46 (m, 4H), 4.39 (q, 2H), 7.46(m, 3H), 8.03(d, 2H), 8.10 (s, 1H).

L. etil 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(3'-hidroksi-3' fenilpropil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilat

Otopinu etil 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(3'-okso-3'fenilpropil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-karboksilata (714 mg, 1.95 mmol) i etanola (20 ml) tretira se s natrij borhidridom (74 mg, 1.95 mmol). Reakcijska smjesa se miješa kroz 2.75 sati na sobnoj temperaturi. Na 0°C doda se zasićena otopina amonij klorida (20 ml). Otopina se evaporira sve dok se većina etanola ne odstrani a ekstrahira se diklormetanom (3 x 20 ml). Spojene organske faze se osuše iznad natrij sulfata i evaporira se sve do suhoga. Smeđkasta pjena (692 mg) dobije se nakon purifikacije flash kromatografijom [silika gel, sustav otapala: diklormetan/metanol = 15:1 (v/v)], Imenovani spoj (540 mg, 75%) izolira se kao gotovo bezbojna pjena, 90% čistoće u skladu s  $^1\text{H}$  NMR analizom.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  = 1.40(t, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.39 (q, 2H), 4.61 (dd, 1H), 7.24 (m, 5H); 7.95(s, 1H).

M. 8-O-benzil-2,3-dimetil-imidazo [1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil)karbamid

8-benziloksi-6-brom-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridinu (13.5 g, 40 mmol), dimetil aminu (2 M otopina u THF, 200 ml, 400 mirtol), paladij acetatu (1.4 g, 6 mmol), i doda se trifenilfosfinu (6.2 g 23 mmol) u atoklavu. Sustav se dovede pod tlak ugljičnim monoksidom (6 bara) i zagrije na 120 °C kroz 20 sati. Žuto-smeđa otopina se koncentrira u rotavaporu. 100 ml d jelova vode i diklormetan se dodaju u ostatak. Vodena faza se ekstrahira s diklormetanom (3x20 ml). Spojene organske faze se isperu s vodom (2x20 ml) i evaporiraju sve do suhoga. Sirovi produkt se purificira flash kromatografijom (silika gel, sustav otapala: diklormetan). Imenovani spoj je izoliran kao žuto-smeđa krutina, točka tališta 160-161°C. Tragovi onečišćenja su vidljiva u  $^1\text{H}$  NMR spektru.

N. 2,3-dimetil-8-hidroksi-imidazo[1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil)karbamid

U inertnoj atmosferi, 8-O-benzil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil)karbamid (13.0 g, 40 mmol) se rastopi u 200 ml etanola. Otopina se tretira s 1,4-cikloheksadienom (30.0 ml, 317 mmol) i 10% paladija na ugljenu (1.3 g). Reakcijska smjesa se zagrije na 80 °C i miješa na toj temperaturi kroz 3 sata. Drugi dio katalizatora paladija (500 mg) i 1,4-cikloheksadiena (10 ml, 106 mmol) se doda a otopina se dovede do refluksa kroz 18 sat i. Reakcijska smjesa se ohladi na sobnu temperaturu a precipitat se rastopi dodavanjem diklormetana (150 ml). Katalizator se odstarni filtracijom a filtrat se koncentrira rotavaporom. Žuti ostatak se ispere s acetonom i dietil eterom i osuši. Imenovani spoj (6.2 g, 66%) se dobije kao spektroskopski čista bezbojna krutina.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz) :  $\delta$  = 2.31(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.99(s, 6H), 6.42(d, 1H), 7.80(d, 1H),

O. 2,3-dimetil-7-(N,Nadimetilaminoetil)-8-hidroksi-imidazo [1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil)karbamid

Tijekom razdoblja od 30 minuta, N,N-dimetilmetilenamonij jodid (Eschenmoser-ova sol, 5.6 g, 30 mmol) se doda u otopinu od 2,3-dimetil-8-hidroksi-imidazo[1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil) karbamida (5.5 g, 24 mmol) u 100 ml diklormetana. Reakcijska smjesa se miješa kroz 70 minuta na sobnoj temperaturi i vidi se formirani žuti precipitat. Potom se prelije na 50 ml hladne zasićene otopine natrij hidrogenkarbonata. Vodena faza se ekstrahira s diklormetanom (6x20 ml). Spojena organska faza se ispere s vodom (30 ml), osuši iznad natrij sulfata, i evaporira do suhoga. Imenovani spoj (6.5 g, 95%) je izoliran kao spektroskopski čista bezbojna krutina, točka tališta 210 °C (decomp.).

P. 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(3-okso-3-fenilpropil)-imidazo [1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil)karbamid

U flame-dried bocama pod argonom, 2,3-dimetil-7-(N,N-dimetilaminometil)-3-hidroksi-imidazo[1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil)karbamid (3.2 g, 11 mmol) i pirolidin enamina (3.1 g, 18 mmol) pripremi se u skladu s W.A. White, H. Weingarten, J. Org. Chem. 1967, 32, 213-214) se rastope u apsolutnom toluenu (50 ml). Otopina se zagrije na 105 °C. Nakon 15 minuta reakcijska smjesa se ohladi na 0 °C i prelije na smjesu led voda (50 ml) i diklormetan (50 ml). Smeđa organska faza se odstrani a vodena faza se ekstrahira s diklormetanom. Spojene organske faze se isperu s vodom (20 ml), osuše iznad natrij sulfata, i evaporiraju do suhoga. Sirovi produkt (5 g smeđe krutine) purificira se flash kromatografijom [silika gel, sustav otapala: diklormetan]. Imenovani spoj (3.2 g, 79%) se dobije kao smeđa pjena. Tragovi onečišćenja su vidljivi u  $^1\text{H}$  NMR spektru tog spoja.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz) :  $\delta$  = 2.32 (s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.89(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.95(d, 2H), 7.99 (s, 1H).

Q. 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(3'-okso-3'-fenilpropil)-imidazo [1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil)karbamid

Tijekom razdoblja od 20 minuta, natrij borhidrid (0.40 g, 10.6 mmol) se dodaje u otopinu od 2,3-dimetil-8-hidroksi-7-(3'-okso-3'-fenilpropil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-(N,N-dimetil) karbamida (3.10 g, 8.5 mmol) u metanolu (30 ml). Reakcijska smjesa se miješa kroz 40 minuta na sobnoj temperaturi. Drugi dio natrij borhidrida (0.10 g, 2.6 mmol) se dodaje i otopina se miješa kroz 30 minuta. Potom se reakcijska smjesa prelije na smjesu zasićene otopine (50 ml), leda (20 g), i diklormetana (100 ml). Faze se odvoje a vodena faza se ekstrahira s diklormetanom (6x20 ml). Spojene organske faze se ispere s zasićenom otopinom amonij klorida (2x20 ml) i vodom (2x20 ml), osuši iznad natrij sulfata, i evaporira do suhoga. Ostatak se tretira s acetonom (12 ml). Bezbojni precipitat se formira kada se ispere s acetonom i dietileterom i osuši. Imenovani spoj (2.10 g, 67%.) se izolira kao bezbojna krutina (t.t. 148-150 °C); čistoće u smislu <sup>1</sup>H NMR spektroskopije. Matična tekućina (0.8 g) se purificira flash kromatografijom [silika gel, sustav otapala: diklormetan/izopropanol= 20:1 (v/v)] prinos sljedećih 0.29 g (9%) imenovanog spoja.

#### Komercijalna korisnost

Spojevi formule 1 i njegove soli imaju korisna farmakološka svojstva koja ih čine komercijalno korisnim. Osobito, pokazuju značajnu inhibiciju sekrecije želučane kiseline i odlično protektivno djelovanje želuca i crijeva u toplokrvnih životinja, osobito ljudi. S time u vezi, spojevi u skladu s izumom se razlikuju visokom selektivnošću djelovanja, povoljnim trajanjem djelovanja, osobito dobro enteralno djelovanje, odsustvo signifikantnih nuspojava i širokim terapijskim granicama.

«Želučana i crijeva zaštita» s time u vezi podrazumijeva se prevencija i tretiranje gastrointestinalnih bolesti osobito upalnih bolesti gastrointestinalnog trakta i lezija (kao što su, na primjer, gastrični ulcer, ulcer duodenuma, gastritis, hiperaciditet ili s medikamentima povezana funkcionalna dispepsija), koje mogu uzrokovati, na primjer mikroorganizmi (npr. *Helicobacter pylori*), bakterijski toksini, medikamenti (npr. određena protuupalna sredstva i antireumatici), kemikalije (npr. etanol), želučana kiselina ili stresne situacije.

U njihova izvrsna svojstva, spojevi u skladu s izumom iznenadujuće osiguravaju jasno superiorno spojeve poznate od prije u različitim modelima u kojima antiulcerozna i antisekretorna svojstva su determinirana. U ta svojstva, spojevi formule 1 i njihove farmaceutske prihvatljive soli su neizjednačeno prikladni za upotrebu u humanoj i veterinarskoj medicini, gdje se koriste, osobito, za tretiranje i/ili prevenciju poremećaja želuca i/ili crijeva.

Daljnji predmet izuma su zato spojevi u skladu s izumom za upotrebu u tretiranju i/ili prevenciji gore navedenih bolesti.

Izum slično uključuje upotrebu spojeva u skladu s izumom za proizvodnju medikamenata koji se koriste za tretiranje i/ili prevenciju gore navedenih bolesti.

Izum nadalje uključuje upotrebu spojeva u skladu s izumom za tretiranje ili prevenciju gore navedenih bolesti.

Sljedeći predmet izuma su lijekovi koji sadržavaju jedan ili više spojeva formule 1 i/ili njegove farmaceutske prihvatljive soli.

Lijekovi su proizvedeni od prije poznatih postupcima koji su poznati stručnjacima. Kao lijekovi, farmakološki aktivni spojevi u skladu s izumom (= aktivni spojevi) su oni koji se koriste kao, ili preferirano u kombinaciji s odgovarajućim farmaceutskim pomoćnim tvarima ili ekscipiensima u obliku tableta, obloženih tableta, kapsula, supozitorija, flastera (npr. kao TTS), emulzija, suspenzija ili otopina/ prednost ima koncentracija aktivne tvari između 0.1 i 95% tako da je moguće dobiti farmaceutski oblik prilagođen za primjenu određene aktivne tvari i/ili na zahtijevanu početnu dozu i/ili trajanje djelovanja (npr., oblik za održavanje-otpuštanja ili enterični oblik) što znači odgovarajuću selekciju pomoćnih tvari i ekscipiensa.

Pomoćne tvari i ekscipiensi koji su prikladni za zahtijevane farmaceutske formulacije su poznate stručnjacima na osnovi njezinih/njegovih ekspertnih znanja. Osim otapala, sredstava za formiranje gela, base za supozitorije, pomoćnih tvari za tablete i druge ekscipiense aktivnog spoja, mogu se koristiti, na primjer, antioksidansi, sredstva za dispergiranje, emulgatori, antipjenjivači, korektori okusa, konzervansi, solubilizatori, boje ili, osobito trajni pospješivači i sredstva za kompleksiranje (npr. ciklodekstrini).

Aktivni spojevi mogu se aplicirati oralno, parenteralno ili perkutano.

Općenito, prednost u humanoj medicini za aplikaciju aktivne(ih) tvari u slučaju oralne aplikacije u dnevnoj dozi ima aproksimativno 0.01 do aproksimativno 20, preferira se 0.05 do 5, osobito 0.1 do 1.5 mg/kg tjelesne mase, ako se upotrebljava u obliku više, preferira se 1 do 4, pojedine doze za dobivanje željenog rezultata. U slučaju parenteralnog tretiranja, isto ili (osobito u slučaju intravenozne aplikacije aktivnih spojeva), kao pravilo, mogu se koristiti niže doze.

Uspostavljanje optimalne doze i načina aplikacije aktivnih spojeva neophodno je u svakom slučaju što je jednostavno izvesti svakom stručnjaku na osnovu njezinog/njegovog ekspertnog znanja.

Ako spojevi u skladu s izumom i/ili soli koje se koriste za tretiranje gore navedenih bolesti, farmaceutski preparati mogu isto sadržavati jedan ili više farmakološki aktivnih konstituenata druge skupine medikamenata, na primjer: trankvilizere (na primjer iz skupine benzodiazepina, na primjer diazepam), spazmolitike (na primjer, bietamiverin ili kamilofin), antikolinergici (na primjer, oksifenciklimin ili fenkarbamid), lokalni anestetici (na primjer, tetrakain ili prokain) i, ako se upotrebljava, i enzime, vitamine ili amino kiseline.

S time u vezi naglašavamo osobito kombinaciju spojeva u skladu s izumom s farmaceutskim sredstvima koja inhibiraju sekreciju kiseline, kao što su, naprimje H- blokatori (npr. cimetidin, ranitidin), H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaza inhibitori (npr. omeprazol, pantoprazol), ili drugi s takozvanim perifernim antikolinergicima (npr. pirenzepin, telenzepin) i s gastrin antagonistima s ciljem povećavanja perifernog djelovanja u aditivnom ili super-aditivnom smislu i/ili eliminacija ili smanjenje nuspojava, ili druge kombinacije s antibakterijski aktivnim tvarima (kao što su, na primjer, cefalosporini, tetraciklini, penicilini, makrolidi, nitroimidazole ili alternativno soli biznuta) za kontrolu *Helicobacter pylori*. Prikladne antibakterijske ko-komponente koje se mogu navesti su, na primjer, mezlocilin, ampicilin, amoksisicilin, cefalotin, cefoksitin, cefotaksim, imipenem/ gentamičin, amikacin, eritromicin, ciprofloksacin, metronidazol, klaritromicin, azitromicin i njihove kombinacije (na primjer klaritromicin+metronidazol).

## Farmakologija

Izvršno gastrično protektivno djelovanje i inhibicijsko djelovanje na sekreciju želučane kiseline spojeva u skladu s izumom može se pokazati u istraživanjima na eksperimentalnim modelima na životinjama. Spojevi u skladu s izumom ispitani su na dolje navedenim modelima, daju brojeve koji odgovaraju brojevima tih spojeva u primjerima.

Testiranje inhibicijskog djelovanja na sekreciju punog želuca štakora

U Tablici A koja slijedi, prikazan je utjecaj spojeva u skladu s izumom na pentagastrin-stimuliranu sekreciju kiseline punog želuca štakora nakon intraduodenalne aplikacije in vivo

**Tablica A**

| Br. | Doza (μmol/kg) i. d. | Inhibicija sekrecije kiseline (%) |
|-----|----------------------|-----------------------------------|
| 1   | 3.0                  | 100                               |
| 2   | 3.0                  | 100                               |
| 3   | 3.0                  | 100                               |

## Metode rada

Otvoren je abdomen anesteziranih štakora (CD štakori, ženke, 200-250g; 1.5 g/kg i.m. uretana) su otvoreni nakon traheotomije s gore abdominalno medianom incizijom i PVC kateterom koji je fiksiran transoralno u ezofagus a drugi preko pilorusa tako da kraj tube točno ulazi u lumen želuca. Kateter vodi od pilorusa izvana desnom abdominalnom stjenkom preko vanjskog otvora.

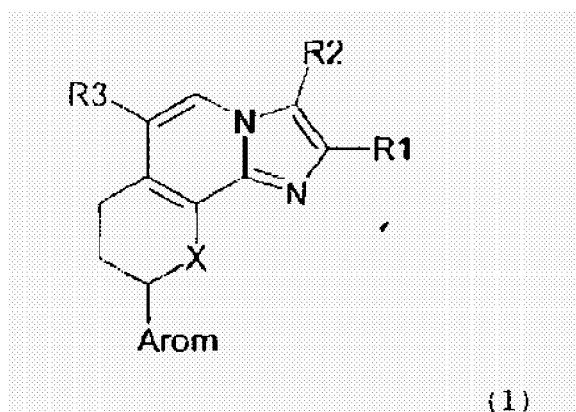
Nakon temeljitog ispiranja (oko 50-100 ml), toplom (37 °C) fiziološkom otopinom NaCl koja kontinuirano prolazi kroz želudac (0.5 ml/min, pH 6.8-6.9; Braun-Unita I). pH (pH matar 632, staklena elektroda EA 147; Ø= 5 mm, Metrohm) i, titracijom sa svježe pripremljenom 0.01 N NaOH otopinom na pH 7 (Dosimat 665 Metrohm), izlučena HCl je određena u efluentu u svakom sakupljanju u intervalima od 15 minuta.

Sekrecija želuca stimulirana je kontinuiranom infuzijom 1 μg/kg (=1.65 ml/h) i.v. pentagastrina (lijeva femoralna vena) oko 30 min nakon kraja operacije (tj. nakon određivanja 2 preliminarne frakcije). Testirani spojevi aplicirani su intraduodenalno u 2.5 ml/kg tekućeg volumena 60 min nakon početka kontinuirane infuzije pentagastrina.

Tjelesna temperatura životinja se održava na konstantnoj temperaturi 37.8-38°C infracrvenim zračenjem i grijanjem stopala (automatski, senzorom za temperaturu u rektumu).

## PATENTNI ZAHTEVI

1. Spoj formule 1,



**naznačen time**, da je

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

R2 je vodik, 1-4C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkil-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarboni 1, hidroksi-1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinii, fluor-1-4C-alkil ili cianometil,

R3 je hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, fluor-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil ili radikal -CO-NR31R32, gdje

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

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

R31 i R32 zajedno i uključujući atom dušika na koji su dodani formiraju pirolidino, piperidino ili morfolino radikal, Arom je R4-, R5-, R6- i R7-substituirani mono- ili biciklični aromatski radikal odabran iz skupine koja sadržava fenil, naftil, pirolil, pirazolil, imidazolil, 1,2,3-triazolil, indolil, benzimidazolil, furanil (fural), benzofuranil (benzofural), tiofenil (tienil), benzotiofenil (benzo-tienil), tiazolil, izoksazolil, piridinil, pirimidinil, kvinolinil i izokvinolinil,

gdje

R4 je vodik, 1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 2-4C-alkeniloksi, 1-4C-alkilkarbonil, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, karboksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-karbonil-1-4C-alkil, halogen, hidroksil, aril, aril-1-4C-alkil, ariloksi, aril-1-4C-alkoksi, tri fluormetil, nitro, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, 1-4C-alkil karbon i lami no, 1-4C-alkoksi karbonilamino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonil amino ili sulfonil,

R5 je vodik, 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil ili hidroksil,

R6 je vodik, 1-4C-alkil ili halogen i

R7 je vodik, 1-4C-alkil ili halogen,

gdje

aril je fenil ili sutastituirani fenil koji ima jedan, dva ili tri jednaka ili različita substituenta iz skupine koja sadržava 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil, ni tro, trifluormetoksi, hidroksil i ciano, X je O (kisik) ili NH, i njegove soli.

2. Spoj formule 1 kao što se zahtjeva u zahtjevu 1, **naznačen time**, da je R1 je vodik, 1-4C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 2-4C-alkinil ili fluor-1-4C-alkil,

R2 36 vodik, 1-4C-alkil, halogen, 2-4C-alkenil, 2-4C-alkinil ili fluor-1-4C-alkil,

R3 je hidroksi-1-4Calkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil ili radikal -CO-NR31R32, gdje

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

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

R31 i R32 zajedno i uključujući atom dušika na koji su dodani formiraju pirolidino, piperidino ili morfolino radikal, Arom je R4-, R5-, R6- i R7-substituirani mono- ili biciklični aromatski radikal odabran iz skupine koja sadržava fenil, furanil (fural) i tiofenil (tienil), gdje

R4 je vodik, 1-4C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4Calkil karbonil, karboksil, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, hidroksil, trifluormetil, 1-4C-alkilkarbonilamino, 1-4C-alkoksikarbonilamino, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksikarbonil amino ili sulfonil,

R5 je vodik, 1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksikarbonil, halogen, trifluormetil ili hidroksil

R6 je vodik ili 1-4C-alkil i R7 je vodik, gdje

X je O (kisik) ili

NH, i njihove soli.

3. Spojevi formule 1 kao što se zahtjeva u zahtjevu 1, **naznačeni time**, da je

R1 je 1-4C-alkil,

R2 je 1-4C-alkil, halogen ili fluor-1-4Calkil,

R3 je hidroksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksi-1-4Calkil, 1-4C-alkoksi-1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, 1-4C-alkoksikarbonil, ili

radikal -CO-NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, gdje

R<sub>31</sub> je vodik, 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil i

R<sub>32</sub> je 1-7C-alkil, hidroksi-1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi-1-4C-alkil, ili gdje

R<sub>31</sub> i R<sub>32</sub> zajedno i uključujući atom dušika na koji su dodani formiraju pirolidino, piperidino ili morfolino radikal,

Arom je R<sub>4</sub>-, R<sub>5</sub>-, R<sub>6</sub>- i R<sub>7</sub>-substituirani fenil, gdje

R<sub>4</sub> je vodik, 1-4C-alkil,

R<sub>5</sub> je vodik, 1-4C-alkil,

R<sub>6</sub> je vodik, 1-4C-alkil i

R<sub>7</sub> je vodik, gdje

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

4. Spoj formule 1 kao što se zahtjeva u zahtjevu 1, **naznačen time**, da je

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

R<sub>2</sub> je metil, klor ili difluormetil,

R<sub>3</sub> je hidroksimetil, metoksimetil, metoksietilmetil, 1-4C-alkoksikarbonil ili radikal -CO-NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, gdje

R<sub>31</sub> je metil ili etil i

R<sub>32</sub> je metil ili etil, ili gdje

R<sub>31</sub> i R<sub>32</sub> zajedno i uključujući atom dušika na koji su dodani formiraju morfolino radikal,

Arom je fenil, 2-metilfenil, 2-izopropilfenil, 2,6-dimeitlifenil, 2,6-diizopropilfenil, 2,4,6-trimetilfenil ili 2,4,6-triizopropilfenil i,

X je O (kisik) ili NH,

i njihove soli.

5. Spoj formule 1 kao što se zahtjeva u zahtjevu 1, **naznačen time**, da je

R<sub>1</sub> je 1-4C-alkil, R<sub>2</sub> je 1-4C-alkil,

R<sub>3</sub> je 1-4C-alkoksikarbonil ili radikal -CO-NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, gdje

R<sub>31</sub> je 1-4C-alkil i

R<sub>32</sub> je 1-4C-alkil, Arom je fenil X je O (kisik), i njihove soli.

6. Spoj formule 1 kao što se zahtjeva u zahtjevu 1, **naznačen time**, da je

R<sub>1</sub> je 1-4C-alkil,

R<sub>2</sub> je 1-4C-alkil,

R<sub>3</sub> je 1-4C-alkoksikarbonil ili radikal -CO-NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, gdje

R<sub>31</sub> je 1-4C-alkil,

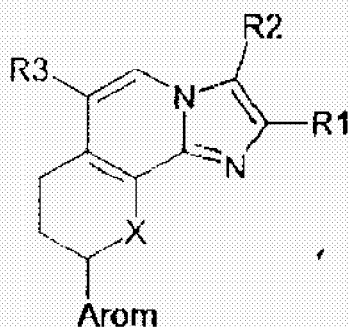
R<sub>32</sub> je 1-4C-alkil,

Arom je fenil ili 2-metil-6-etilfenil i X je O (kisik), i njihove soli.

7. Lijek **naznačen time**, da sadržava kao u zahtjevu 1 i/ili njegovu farmakološki prihvatljivu sol zajedno s uobičajenim farmaceutskim pomoćnim tvarima i/ili ekscipijensima.

8. Upotreba **naznačena time**, da se spoj zahtjevan u zahtjevu 1 i njegove farmaceutske prihvatljive soli koriste za prevenciju i tretiranje gastrointestinalnih poremećaja.

## SAŽETAK



(1)

Izum osigurava spojeve formule 1, u kojoj su supstituenti i simboli su kao što je definirano u opisu. Spojevi inhibiraju sekreciju želučane kiseline.