



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61151 (13) C2

(51) 7 C07D47 1/14, A61K31/435//
(C07D47 1/14, 235:00, 221:00, 221:00)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРИДИНУ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 2001042754

(22) 17 09 1999

(24) 17 11 2003

(86) PCT/EP99/06899, 17 09 1999

(31) 198 43 504 5

(32) 23 09 1998

(33) DE

(31) 98117988 0

(32) 23 09 1998

(33) EP

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р

(72) Постіус Стефан, DE, Саймон Вольфганг-Александр, DE, Грюндлер Герхард, DE, Ханауер Гвідо, DE, Хюбер Рейнхард, DE, Кромер Вольфганг, DE, Стурм Ернст, DE

(73) АЛТАНА ФАРМА АГ, DE

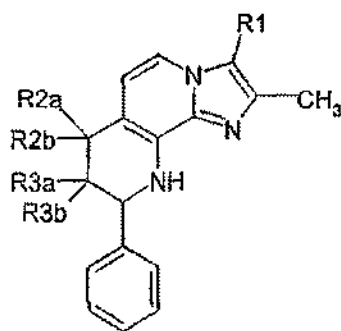
(56) WO 8842707 A, 01 10 1988

US 4468400 A, 28 08 1984

WO 9527714 A, 19 10 1995

EP 0299470 A, 18 01 1989

(57) 1 Похідні піридину формули I

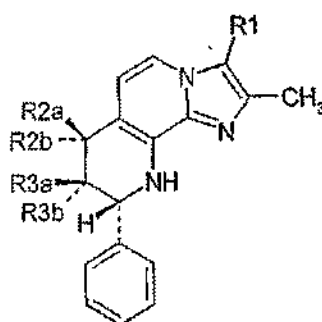


, (I)

де R1 означає метил або гідроксиметил, один із замісників R2a і R2b означає водень, а інший означає гідрокси, метокси, етокси, ізопропокси, метоксіетокси або метоксипропокси, один із замісників R3a і R3b означає водень, а інший означає гідрокси, метокси, етокси, ізопропокси, метоксіетокси або метоксипропокси, причому R2a або R2b, з одного боку, і R3a або R3b, з другого боку, не можуть одночасно означати гідрокси,

та її солі

2 Сполука за п. 1, представлена формулою I*



, (I*)

де R1 означає метил або гідроксиметил, один із замісників R2a і R2b означає водень, а інший означає гідрокси, метокси, етокси, ізопропокси, метоксіетокси або метоксипропокси, один із замісників R3a і R3b означає водень, а інший означає гідрокси, метокси, етокси, ізопропокси, метоксіетокси або метоксипропокси, причому R2a або R2b, з одного боку, і R3a або R3b, з другого боку, не можуть одночасно означати гідрокси, та її солі

3 Сполука формули I* за п. 2, у якій

R1 означає метил, один із замісників R2a і R2b означає водень, а інший означає метокси, етокси, ізопропокси, метоксіетокси або метоксипропокси, один із замісників R3a і R3b означає водень, а інший означає гідрокси, та її солі

4 Сполука формули I* за п. 2, у якій

R1 означає метил, один із замісників R2a і R2b означає водень, а інший означає метокси, етокси, ізопропокси, метоксіетокси або метоксипропокси, один із замісників R3a і R3b означає водень, а інший означає метокси, етокси, ізопропокси, метоксіетокси або метоксипропокси, та її солі

5 Сполука формули I* за пп. 2, 3 або 4, у якій R3b означає водень

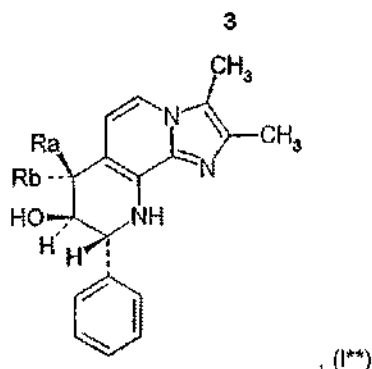
6 Сполука формули I* за пп. 2, 3 або 4, у якій R2a і R3b означають водень

7 Сполука за п. 1, представлена формулою I**

(13) C2

(11) 61151

(19) UA



де
один із замісників Ra і Rb означає водень, а інший
означає метокси, етокси, ізопропокси,
метоксietокси або метоксипропокси,
та її солі

8 Сполука формули I^{**} за п 7, у якій

Ra означає водень і Rb означає метокси, етокси,
ізопропокси, метоксietокси або метоксипропокси,
та її солі

9 Сполука за п 1, яка являє собою (7R,8R,9R)-2,3-
диметил-8-гiдрокси-7-(2-метоксietокси)-9-феніл-

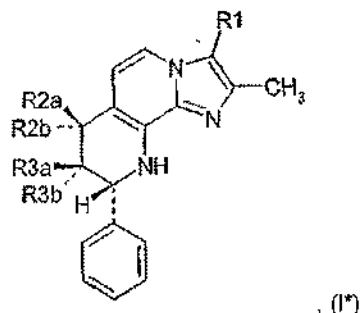
61151

4

7,8,9,10-тетрагiдроiмiдазо[1,2-h][1,7]нафтиридин та
його солі

10 Лiкарський засiб, який мiстить сполуку за п 1
i/або її фармакологiчно прийнятну сiль разом зi
звичайними фармацевтичними допомiжними реч-
овинами i/або експiцiєнтами

11 Сполуки за п 1, якi являють собою сполуки
загальноi формули I^{*}



де замісники R1, R2a, R2b, R3a і R3b мають зна-
чення, наведені нижче в таблиці

R1	R2a	R2b	R3a	R3b
CH ₃	H	OCH ₃	OH	H
CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OH	H
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	OH	H
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
CH ₃	H	OH	OCH ₃	H
CH ₃	H	OH	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	H	OH	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₃	H	OH	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	H	OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OCH ₃	OH	H
CH ₂ OH	H	OC ₂ H ₅	OH	H
CH ₂ OH	H	OCH(CH ₃) ₂	OH	H
CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
CH ₂ OH	H	OH	OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OH	OC ₂ H ₅	H
CH ₂ OH	H	OH	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₂ OH	H	OH	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OCH ₃	OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
CH ₂ OH	H	OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	OCH ₃	H	OH	H
CH ₃	OC ₂ H ₅	H	OH	H
CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	OH	H
CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H
CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H
CH ₃	OH	H	OCH ₃	H
CH ₃	OH	H	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	OH	H	OCH(CH ₃) ₂	H

R1	R2a	R2b	R3a	R3b
CH ₃	OH	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	OH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H
CH ₃	OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	OCH ₃	H	OH	H
CH ₂ OH	OC ₂ H ₅	H	OH	H
CH ₂ OH	OCH(CH ₃) ₂	H	OH	H
CH ₂ OH	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H
CH ₂ OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H
CH ₂ OH	OH	H	OCH ₃	H
CH ₂ OH	OH	H	OC ₂ H ₅	H
CH ₂ OH	OH	H	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₂ OH	OH	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	OH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	OCH ₃	H	OCH ₃	H
CH ₂ OH	OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	H
CH ₂ OH	OCH(CH ₃) ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₂ OH	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H

і солі цих сполук

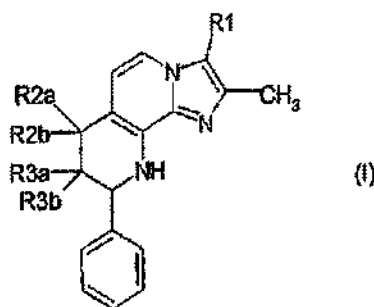
12 Сполуки за п. 1, вибрані із групи, яка включає (7R,8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7S,8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7S,8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7R,8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7R,8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7R,8R,9R)-2,3-диметил-7-етокси-8-гідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7S,8R,9R)-2,3-диметил-7-етокси-8-гідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, а також їх солі

h][1,7]нафтиридин, (7R,8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-(2-метоксіетокси)-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7S,8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-(2-метоксіетокси)-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7S,8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-(2-метоксіетокси)-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7R,8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-(2-метоксіетокси)-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7S,8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-9-феніл-7-(2-пропокси)-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, (7R,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-диметокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтиридин, а також їх солі

Винахід стосується нових сполук, які можна застосовувати у фармацевтичній промисловості як діюві речовини для виробництва лікарських засобів

У патенті US 4468400 описано трициклічні імідазо[1,2-a]піридини, які мають різні кільцеві системи, сконденсовані з вихідним імідазопіридиновим скелетом, які можна застосовувати для лікування пептичних виразкових хвороб

Винахід стосується сполук формули I



Де

R1 позначає метил або гідроксиметил, один із замісників R2a і R2b позначає водень, а інший позначає гідроксиль,

метокси, етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси, один із замісників R3a і R3b позначає водень, а інший позначає

гідрокси, метокси, етокси, ізопропокси, метоксиетокси або

метоксипропокси,

де R2a і R2b, з одного боку, і R3a і R3b, з другого боку, не можуть одночасно позначати гідрокси, та їхні солей

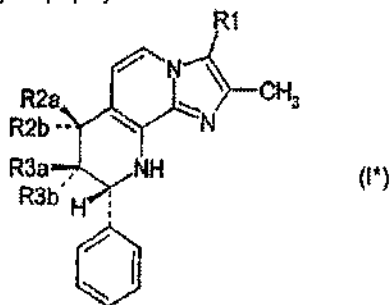
Прийнятні солі сполук формули I насамперед являють собою кислотно-адитивні солі. Особливо слід відзначити фармакологічно прийнятні солі неорганічних і органічних кислот, звичайно застосовуваних у фармації. Такі прийнятні солі являють собою водорозчинні і водонерозчинні кислотно-адитивні солі таких кислот, як, наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, D-глюконова кислота, бензойна кислота, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, масляна кислота, сульфосаліцилова кислота, малеїнова кислота, лауринова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, щавлева кислота, винна кислота, ембонова кислота, стеаринова кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота або 3-гідрокси-2-нафтоїна кислота, причому при одержанні солей кислоти застосовують в еквімолярному або у відмінному від нього кількісному співвідношенні залежно від того, використовується одно- або багатоосновна кислота, і від того, яку силу потрібно одержати

Фармакологічно неприйнятні солі, які можна спочатку отримати як проміжні продукти способу, наприклад, при одержанні сполук за винаходом в промисловому масштабі, перетворюють на фармакологічно прийнятні солі способами, відомими фахівцям в даній галузі

Як очевидно фахівцям в даній галузі, сполуки за винаходом, а також їхні солі, наприклад, коли їх можна виділити в кристалічній формі, можуть містити різні кількості розчинників. Тому під обсяг винаходу підпадають усі сольвати і, зокрема, усі гідрати сполук формули I, а також усі сольвати і, зокрема, усі гідрати солей сполук формули I

Сполуки формули I мають три хіральні центри. Винахід стосується усіх восьми можливих стереоізомерів у будь-якому потрібному співвідношенні сумішей одна до одної, у тому числі чистих енантіомерів, які являють собою бажаний об'єкт винаходу

Бажаним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I*



де

R1 позначає метил або гідроксиметил, один із замісників R2a і R2b позначає водень, а інший позначає

гідрокси, метокси, етокси, ізопропокси, метоксиетокси або

метоксипропокси,

один із замісників R3a і R3b позначає водень, а інший позначає

гідрокси, метокси, етокси, ізопропокси, метоксиетокси або

метоксипропокси,

причому R2a і R2b, з одного боку, і R3a і R3b, з другого боку, не можуть одночасно позначати гідрокси, та їхні солі

Варіантом здійснення (варіантом здійснення а) винаходу є сполуки формули I*, у яких R1 позначає метил, один із замісників R2a і R2b позначає водень, а інший позначає метокси,

етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси, один із замісників R3a і R3b позначає водень, а інший позначає гідрокси,

і їхні солі

Ще одним варіантом здійснення (варіантом здійснення б) винаходу є сполуки формули I*, у яких R1 позначає метил,

один із замісників R2a і R2b позначає водень, а інший позначає гідрокси, один із замісників R3a і R3b позначає водень, а інший позначає метокси,

етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси, та їхні солі

Наступним варіантом здійснення (варіантом здійснення в) винаходу є сполуки формули I*, у яких R1 позначає метил, один із замісників R2a і R2b позначає водень, а інший позначає метокси,

етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси, один із замісників R3a і R3b позначає водень, а інший позначає метокси,

етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси,

та їхні солі

І ще одним варіантом здійснення (варіантом здійснення г) винаходу є сполуки формули I*, у яких R1 позначає гідроксиметил, один із замісників R2a і R2b позначає водень, а інший позначає метокси,

етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси, один із замісників R3a і R3b позначає водень, а інший позначає гідрокси, та їхні солі

Наступним варіантом здійснення (варіантом здійснення д) винаходу є сполуки формули I*, у яких R1 позначає гідроксиметил,

один із замісників R2a і R2b позначає водень, а інший позначає гідрокси, один із замісників R3a і R3b позначає водень, а інший позначає метокси,

етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси, та їхні солі

Також варіантом здійснення (варіантом здійснення е) винаходу є сполуки формули I* у яких R1 позначає гідроксиметил, один із замісників R2a і R2b позначає водень, а інший позначає метокси,

етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси, один із замісників R3a і R3b позначає водень, а інший позначає метокси,

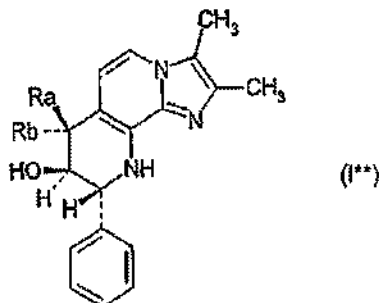
етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси, та їхні солі

Бажаними сполуками згідно з варіантами здій-

снення а-е сполуки, у яких R3b позначає водень

Особливо бажаними сполуками згідно з варіантами здійснення а-е є сполуки, у яких R2a і R3b позначають водень

Бажаними сполуками за винаходом є сполуки, подані у варіанті здійснення а, які описуються формулою I**



де

один із замісників Ra і Rb позначає водень, а інший позначає метокси, етокси, ізопропокси, метоксиетокси або метоксипропокси, та їхні солі

Особливо бажаними сполуками згідно варіанту здійснення а є сполуки

формули I **, у яких Ra позначає водень і Rb позначає метокси, етокси, ізопропокси, метоксиетокси або

метоксипропокси, та їхні солі

Серед сполук загальної формули I * спеціально слід відзначити такі бажані сполуки за винаходом, у яких значення замісників R1, R2a, R2b, R3a і R3b наведені нижче в таблиці 1 (табл. 1)

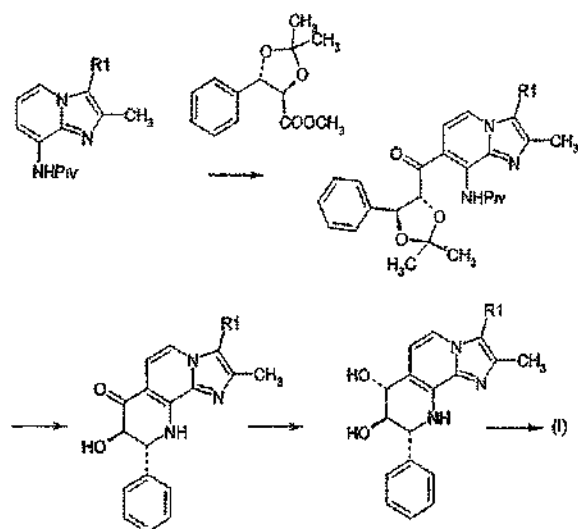
Таблиця 1

R1 1	R2a 2	R2b 3	R3a 4	R3b 5
CH ₃	H	OCH ₃	OH	H
CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OH	H
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	OH	H
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
CH ₃	H	OH	OCH ₃	H
CH ₃	H	OH	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	H	OH	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₃	H	OH	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	H	OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OCH ₃	OH	H
CH ₂ OH	H	OC ₂ H ₅	OH	H
CH ₂ OH	H	OCH(CH ₃) ₂	OH	H
CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
CH ₂ OH	H	OH	OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OH	OC ₂ H ₅	H
CH ₂ OH	H	OH	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₂ OH	H	OH	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OCH ₃	OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
CH ₂ OH	H	OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	OCH ₃	H	OH	H
CH ₃	OC ₂ H ₅	H	OH	H
CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	OH	H
CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H
CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H
CH ₃	OH	H	OCH ₃	H
CH ₃	OH	H	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	OH	H	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₃	OH	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H

1	2	3	4	5
CH ₃	OH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H
CH ₃	OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	OCH ₃	H	OH	H
CH ₂ OH	OC ₂ H ₅	H	OH	H
CH ₂ OH	OCH(CH ₃) ₂	H	OH	H
CH ₂ OH	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H
CH ₂ OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H
CH ₂ OH	OH	H	OCH ₃	H
CH ₂ OH	OH	H	OC ₂ H ₅	H
CH ₂ OH	OH	H	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₂ OH	OH	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	OH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	OCH ₃	H	OCH ₃	H
CH ₂ OH	OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	H
CH ₂ OH	OCH(CH ₃) ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H
CH ₂ OH	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H

і солі цих сполук

Сполуки за винаходом можна отримати способом, який як ілюстрацію описано в наведених нижче прикладах, або за допомогою аналогічних стадій способу з використанням відповідних вихідних сполук (див., наприклад, EP-A-0299470 або в Kaminski та ін., J Med Chem, 28, 876-892, 1985). Вихідні сполуки є відомими або їх можна отримати аналогічно до відомих сполук. Сполуки за винаходом можна отримати, наприклад, з використанням як вихідних продуктів N-захиснених 8-аміноімідазо[1,2-а]піридинів згідно з такою реакційною схемою



Вищенаведена схема являє собою приклад енантіоселективного синтезу N-захиснених (Piv позначає звичайно застосовувану захисну групу, бажано півалоїлну групу) 8-аміноімідазо[1,2-а]піридин, депротонований у положенні 7, піддають взаємодії з енантіомерно чистим діоксоланом. Це спочатку приводить до одержання продукту кон-

денсації, який може підлягати циклізації в сильно кислих умовах з видаленням захисних груп. Подальше відновлення кетогрупи з використанням борогідриду натрію приводить до одержання кінцевого зазначеного 7,8-транс-діолу, який містить більш ніж 90% потрібного енантіомеру. Подальша етерифікація, яку здійснюють відповідно до відомих методів, наприклад, як описано в прикладах, приводить до одержання кінцевих продуктів формули I*, у яких R2a і R3b позначають водень. Відповідну 7,8-цис-сполуку одержують з маткового розчину, який залишається після відділення 7,8-транс-сполуки, за допомогою хроматографічного очищення.

Сполуки за винаходом виділяють і очищують добре відомим способом, наприклад, відганяють розчинник у вакуумі і перекристалізують отриманий залишок із придатного розчинника, або піддають його одному з загальноприйнятих способів очищення, такому, як, наприклад, хроматографія на колонках з використанням придатного матеріалу носія.

Солі одержують шляхом розчинення вільної сполуки в придатному розчиннику, наприклад, у хлорованому вуглеводні, такому, як дихлорметан або хлороформ, або в аліфатичному спирті з низькою молекулярною масою (етанол, ізопропанол), який містить потрібну кислоту, або до якого потім додають потрібну кислоту. Солі одержують шляхом фільтрації, повторного осадження, осадження з осаджувачем для кислотно-адитивної солі або шляхом випарювання розчинника. Отримані солі можна перетворити за допомогою підлучування або підкислення на вільні сполуки, які у свою чергу можна перетворити на солі. У такий спосіб фармакологічно неприйнятні солі можна перетворити на фармакологічно прийнятні солі.

Чисті енантіомери, зокрема чисті енантіомери формули I*, які є бажаним об'єктом винаходу, мо-

жна отримати способом, відомим фахівцеві в даній галузі, наприклад, шляхом енантіоселективного синтезу (див., наприклад, схему), шляхом хроматографічного поділу на хіральних роздільних колонах, шляхом дериватизації з використанням хіральних допоміжних реагентів, подальшого розділення діастереомерів і видалення хіральної допоміжної групи, шляхом одержання солей з хіральними кислотами, подальшого розділення солей і виділення потрібної сполуки із солі, або шляхом (фракціонованої) кристалізації з придатного розчинника. Отримані транс-сполуки (у яких R2a і R3b позначають водень) можна перетворити (принаймні частково) на відповідні цис-сполуки (у яких R2b і R3b позначають водень) шляхом витримання в кислих умовах (наприклад, 2 еквіваленти кислоти, такої, як сірчана кислота) у відповідному спирті R2a-OH. Аналогічно до цього, отримані цис-сполуки можна перетворити на відповідні транс-сполуки. Цис- і транс-сполуки розділяють, наприклад, хроматографією або кристалізацією.

Наступні приклади наведено для подальшої ілюстрації винаходу, але не обмежують його обсягу. Мало того, інші сполуки формули I, спосіб одержання яких не описаний явно, можна отримати аналогічними методами, відомими фахівцеві в даній галузі, з використанням загальноприйнятих методів оброблення. Скорочення хв позначає хвилину(и), год позначає годину(и), ен позначає надлишок енантіомера.

Приклади

Кінцеві продукти

1A (7R,8R,9R)-2,3-Диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо [1,2-h] [1,7] нафтиридин

Варіант а способу

20г (65ммоль) (7R,8R,9R)- 2,3-Диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h] [1,7]нафтиридину розчиняють у метанолі (350мл). Додають 13,5г сірчаної кислоти і розчин перемішують протягом 48 год при 50°C. Після охолодження реакційну суміш зливають на 250мл води. Значення рН доводять за допомогою водяного насиченого розчину бікарбонату натрію до нейтрального. Осад збирають і очищають на силікагелі (елюент діетиловий ефір). Одержують 2,5г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів, $t_{пл}$ 164-165° (2-пропанол).

Варіант б способу

10г (32,5ммоль) (7R,8R,9R)- 2,3-Диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h] [1,7]нафтиридину розчиняють у 200мл безводного диметилформаміду. Додають при кімнатній температурі невеликими порціями 1,9г гідриду натрію, який надходить у продаж, у парафіні (80%). Через 1 год додають 9,1г (65 ммоль) метилйодиду, розчиненого в 4мл диметилформаміду, і суміш перемішують протягом ще 1 год.

Реакційну суміш зливають на холодну воду. Додають 20мл водяного насиченого розчину хлориду амонію, збирають і відкидають осад жовтого кольору. Фільтрат екстрагують кілька разів етилацетатом, об'єднані органічні фази промивають кілька разів водою і розчинник упарюють у вакуумі.

Твердий залишок очищають на силікагелі (діетиловий ефір). Одержують 2 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів, $t_{пл}$ 164-165°(2-пропанол).

1B (7S,8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо [1,2-h] [1,7] нафтиридин

Зазначену в заголовку сполуку з $t_{пл}$ 161-162° одержують аналогічно до описаного в прикладі 1 варіанта а способом, використовуючи як вихідний продукт (7S,8S,9S)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо [1,2-h] [1,7] нафтиридин.

2A (7S,8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо [1,2-h] [1,7] нафтиридин

6г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного порошку з $t_{пл}$ 108-110° одержують після очищення на силікагелі аналогічно до описаного в прикладі 1A варіанта а способом, використовуючи як вихідний продукт (7S,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h] [1,7] нафтиридин.

2B (7R,8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-метокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо [1,2-h] [1,7] нафтиридин

Зазначену в заголовку сполуку з $t_{пл}$ 171-172° одержують з маткового розчину, використовуюваного в прикладі 1B, після очищення на силікагелі (діетиловий ефір).

3 (7R,8R,9R)-2,3-Диметил-7-етокси-8-гідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h] [1,7]нафтиридин

500мг зазначеної в заголовку сполуки одержують взаємодією (7R,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h] [1,7]нафтиридину з етанолом і сірчаної кислотою аналогічно до описаного в прикладі 1 варіанта а способом, після очищення на силікагелі (діетиловий ефір) $t_{пл}$ 188-190°.

4 (7S,8R,9R)-2,3-Диметил-7-етокси-8-гідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо [1,2-h] [1,7] нафтиридин

800мг зазначеної в заголовку сполуки з $t_{пл}$ 135-137° одержують у вигляді твердого речовини після додаткового очищення на силікагелі маткового розчину, використовуюваного в прикладі 3.

5A (7R,8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-(2-метоксиетокси)-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h] [1,7]нафтиридин

Варіант а способу

5г зазначеної в заголовку сполуки з $t_{пл}$ 130-131° одержують взаємодією 20г (7R,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h] [1,7]нафтиридину з 2-метоксиетанолом аналогічно описаному в прикладі 1 варіанта а способом.

Варіант б способу

До розчину, який містить 100г (7R,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h] [1,7]нафтиридину в 1л 2-етоксиетанолу, повільно додають при кімнатній температурі в атмосфері аргону 64г концентрованої сірчаної кислоти. Швидкість додавання така, щоб температура суміші не перевищувала 35°C. Після перемішування протягом ще 15год при кім-

натній температурі розчин зеленуватого кольору зливають на суміш, яка містить 1кг льодового дрібняку і 800мл дихлорметану. Значення pH реакційної суміші доводять до 7,5, додаючи 10М водяний розчин гідроксиду натрію, органічний шар відокремлюють, водяний шар екстрагують тричі дихлорметаном (використовуючи щоразу по 200мл), дихлорметанові шари разом промивають 500мл води (шість разів) і потім сушать над сульфатом натрію. Після повного випарювання розчинника при зниженому тиску решту маслянистого залишку обробляють 450мл ацетону, одержуючи 75м білуватих кристалів, які складаються із суміші 1:1 зазначеної в заголовку сполуки та II (7S,8R,9R)-епімеру. Суміш розділяють препаративною PXBP, використовуючи метанол як елюент. Після перекристалізації з етилацетату одержують 28г зазначеної в заголовку сполуки з $t_{пл}$ 128-129°.

5Б (7S,8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-(2-метоксиетокси)-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*] [1,7] нафтиридин

Зазначену в заголовку сполуку з $t_{пл}$ 130-131° одержують аналогічно до описаного в прикладі 5А варіанта а способом, використовуючи як вихідний продукт (7S,8S,9S)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо [1,2-*h*] [1,7] нафтиридин.

6А (7S,8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-(2-метоксиетокси)-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*] [1,7] нафтиридин

8г зазначеної в заголовку сполуки з $t_{пл}$ 131-132° у вигляді твердої речовини одержують з маткового розчину, використовуюваного в прикладі 5А, після очищення на силікагелі (діетиловий ефір).

6Б (7R,8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-7-(2-метоксиетокси)-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*] [1,7] нафтиридин

Зазначену в заголовку сполуку з $t_{пл}$ 131-132° одержують з маткового розчину, використовуюваного в прикладі 5Б, після очищення на силікагелі (діетиловий ефір).

7 (7S,8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-9-феніл-7-(2-пропокси)-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*] [1,7] нафтиридин

1г зазначеної в заголовку сполуки з $t_{пл}$ 168-169° одержують взаємодією 3г (7R,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*] [1,7] нафтирину з 2-пропанолом аналогічно до описаного в прикладі 1 варіанта а способом.

8 (7R,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-диметокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*] [1,7] нафтиридин

8г зазначеної в заголовку сполуки з $t_{пл}$ 155-156° одержують взаємодією 10г (7R,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*] [1,7] нафтирину з 1,9г гідриду натрію (80%) і 9,1г метилйодиду аналогічно до описаного в прикладі 1 варіанта б способом.

Вихідні сполуки

A1 2,3-Диметил-7-[(2R,3S)-2,3-О-ізопропіліден-3-фенілпропан-1-он-1-іл]-8-півалоламіноімідазо[1,2-*a*] піридин

60г (0,245моля) 2,3-диметил-8-півалоламіноімідазо [1,2-*a*] піридину розчиняють у 1,5л безводного діетилового ефіру в атмосфері

аргону без доступу вологи і охолоджують до -75°C. За допомогою гнучкої голки протягом 30хв краплями додають 408 мл (0,612 моля) розчину трет-бутилптію (1,5М в н-пентані) так, щоб температура не перевищувала -65°C. Утвориться суспензія червоного кольору. Додавши, суспензію перемішують при -75°C ще протягом 30хв. Потім протягом 30хв при -65°C повільно додають краплями 1/3 розчину, що містить 145г метил-(2P3S)-2,3-О-ізопропіліден-3-фенілпропіонату (еі 99,05%, PXBP із використанням сорбенту типу Daicel Chiracel) у 150мл абсолютного ТГФ. Потім швидко (5 хв) додають решту, при цьому відбувається підвищення температури до -60 С. Додавши, видаляють охолоджувальну баню. Після того, як внутрішня температура досягає -30°C, додають 20мл метанолу, а після того, як внутрішня температура дорівнюватиме 0°C, додають 200мл дистильованої води. Водяну фазу відокремлюють за допомогою дільної лійки, органічну фазу промивають п'ять разів дистильованою водою, використовуючи щоразу по 100мл, потім органічну фазу тричі екстрагують сірчаною кислотою 10%-ої міцності (200мл, 50мл, 50мл). Фази, екстраговані сірчаною кислотою, об'єднують, обробляють 200 мл дихлорметану і при охолодженні на льоді й інтенсивному перемішуванні доводять значення pH до 2,3 за допомогою 10н розчину гідроксиду натрію. Відокремлюють органічний шар. Водяну фазу екстрагують 30мл дихлорметану. Об'єднані дихлорметанові фази двічі промивають невеликою кількістю дистильованої води. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник повністю відганяють у вакуумі. Утвориться продукт у вигляді олії коричневого кольору, який обробляють 50мл діетилового ефіру. Після внесення запалу утворюються кристали, які відфільтровують після вистоявання протягом ночі і промивають діетиловим ефіром. Після сушіння у вакуумі одержують 57,7г (вихід 52,5%, еі>99%, PXBP, Daicel Chiracel) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді порошку ясно-жовтого кольору з $t_{пл}$ 76-80°C.

A2 2,3-Диметил-7-[(2S,3R)-2,3-О-ізопропіліден-3-фенілпропан-1-он-1-іл]-8-півалоламіноімідазо [1,2-*a*] піридин

Зазначену в заголовку сполуку (еі 89,3%, PXBP, Daicel Chiracel) одержують аналогічно до прикладу A1, використовуючи метил-(2S,3R)-2,3-О-ізопропіліден-3-фенілпропіонат (еі 98%, PXBP, Daicel Chiracel) як ацилювальний агент.

B1 (8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*] [1,7] нафтиридин-7-он

10,8г (24ммолі) 2,3-диметил-7-[(2R,3S)-2,3-О-ізопропіліден-3-фенілпропан-1-он-1-іл]-8-

півалоламіноімідазо [1,2-*a*] піридину (еі>95%, PXBP, Daicel Chiracel) додають протягом 4хв при охолодженні на льоді до 50мл сірчаної кислоти 70%-ої міцності. У процесі цього утвориться суспензія, яка через 30хв перетворюється на розчин жовтогарячого кольору. Додавши, крижану баню видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 50 год реакційний розчин додають до крижаної води, додають дихлорметан, після чого значення pH суміші доводять до 8 за допомогою 6н розчину гідроксиду натрію і насичено-

го розчину бікарбонату натрію. Відокремлюють органічну фазу. Водяну фазу двічі екстрагують дихлорметаном. Органічні фази поєднують і промивають невеликою кількістю дистильованої води. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі на роторному випарнику. Концентрований залишок хроматографують на силікагелі (елюент дихлорметан/метанол, 100/1). Основну фракцію концентрують і обробляють етилацетатом, у процесі цього кристалізується зазначена в заголовку сполука у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Цей осад відфільтровують під вакуумом і сушать до постійної маси у вакуумній сушильній печі при 50°C. У результаті одержують 4,22г (57%, $e_i > 95\%$, PXBP, Daisel Chigacel) зазначеної в заголовку сполуки з $t_{пл}$ 231-234°C.

Б2 (8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідромідазо [1,2-*h*] [1,7] нафтиридин-7-он

Зазначену в заголовку сполуку (e_i 94%, PXBP, Daisel Chigacel) одержують аналогічно прикладу Б1, використовуючи як вихідний продукт 2,3-диметил-7-[[2S,3R]-2,3-о-ізопропіліден-3-фенілпропан-1-он-1-іл]-8-півалоламіномідазо [1,2-*a*] піридин

Б1 (7R,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідромідазо [1,2-*h*] [1,7] нафтиридин

6г (19,52ммоль) (8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідромідазо [1,2-*h*] [1,7] нафтиридин-7-он ($e_i > 90\%$, PXBP, Daisel Chigacel) суспендують у 60мл метанолу і охолоджують до температури в діапазоні від -5° до 0°C в бані метанол-лід. При цій температурі шпателем протягом 0,5 год додають борогідрид натрію (0,81г, 21,47ммоль) (виділяється газ). Після завершення додавання суміш перемішують ще протягом 10хв і потім концентрують у вакуумі на роторному випарнику при температурі бані 40°C. Отриманий маслянистий залишок розчиняють у дистильованій воді і тричі екстрагують хлороформом. Органічні фази поєднують і промивають невеликою кількістю води, потім сушать з використанням безводного сульфату натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі на роторному випарнику і спільно упарюють з ацетоном, у процесі цього кристалізується зазначена в заголовку сполука. Осад відфільтровують, промивають ацетоном і сушать до постійної маси при 50°C в вакуумній сушильній печі. Одержують 5,15г (85,3%, $e_i > 90\%$, PXBP, Daisel Chigacel) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів з $t_{пл}$ 206-209°C.

Б2 (7S,8S,9S)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідромідазо [1,2-*h*] [1,7] нафтиридин

Зазначену в заголовку сполуку, $t_{пл}$ 207-208°C, (e_i 98,7%, PXBP, Daisel Chigacel) одержують аналогічно прикладу Б1, використовуючи як вихідний продукт (8S,9S)-2,3-диметил-8-гідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідромідазо [1,2-*h*] [1,7] нафтиридин-7-он

Г (7S,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідромідазо [1,2-*h*] [1,7] нафтиридин

2г маткового розчину, використовуюваного в прикладі В1, хроматографують на силікагелі (елюент етилацетат/метанол, 19/1), одержуючи 0,35г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії, яка кристалізується при додаванні етилацетату $t_{пл}$ 199-200°C (етилацетат)

Практичне застосування

Сполуки формули I і їхні солі мають цінні фармакологічні властивості, які обумовлюють можливість їхнього практичного застосування. Зокрема, вони мають виражену інгібувальну дію стосовно секреції шлункових кислот і високу захисну активність щодо шлунка і кишечника теплокровних ссавців, зокрема людини. У цьому контексті сполуки за даним винаходом відрізняються високою вибірковістю дії, великою тривалістю дії, дуже гарною активністю стосовно тонкого кишечника, відсутністю значних побічних дій і широким спектром терапевтичної активності.

У контексті даного винаходу поняття "захист шлунка і кишечника" означає попередження і лікування шлунково-кишкових хвороб, зокрема, запальних хвороб і ушкоджень шлунково-кишкового тракту (наприклад, таких як виразки шлунка, виразки дванадцятипалої кишки, гастрити, функціональна гастропатія, викликана підвищеною кислотністю або лікарськими засобами), які можуть бути викликані, наприклад, мікроорганізмами (наприклад, *Helicobacter pylori*), бактеріальними токсинами, лікарськими засобами (наприклад, певними протизапальними і протиревматичними засобами), хімічними речовинами (наприклад, етанолом), шлунковою кислотою або стресовими ситуаціями.

З використанням різних моделей, на яких визначали характеристики противовиразкової дії і інгібуння секреції, несподівано було встановлено, що завдяки своїм дуже гарним характеристикам сполуки за винаходом значно перевершують відомі в даній галузі сполуки. Якщо брати до уваги ці характеристики, сполуки формули I і їх фармакологічно прийнятні солі є надзвичайно цінними для застосування в медицині людини і ветеринарії, де їх застосовують, зокрема, для лікування і/або профілактики хвороб шлунка і/або кишечника.

Тому винахід також стосується сполук за винаходом, призначених для застосування для лікування і/або профілактики вищевказаних хвороб.

Під обсяг винаходу також підпадає застосування сполук за винаходом для приготування лікарських засобів, які застосовують для лікування і/або профілактики вищевказаних хвороб.

Крім того, під обсяг винаходу підпадає застосування сполук за винаходом для лікування і/або профілактики вищевказаних хвороб.

Винахід також стосується лікарських засобів, які містять одну або кілька сполук формули I і/або їхні фармакологічно прийнятні солі.

Лікарські засоби одержують добре відомими способами, які очевидні фахівцям в даній галузі. Як лікарські засоби фармакологічно активні сполуки за винаходом (дійові речовини) застосовують або індивідуально, або переважно в сполученні з придатними фармацевтичними допоміжними речовинами або ексципієнтами у формі таблеток, філм-таблеток, капсул, суппозиторів, пластирів (наприклад, у вигляді TTS (трансдермальної тера-

пелтичної провідної системи)), емульсій, або суспензій розчинів, у яких вміст діючої речовини переважно знаходиться в діапазоні від 0,1 до 95%, і при цьому шляхом відповідного вибору допоміжних речовин і ексципієнтів може бути досягнуто те, що фармацевтична форма, яка вводиться, (наприклад, форма з уповільненим вивільненням або форма, призначена для кишечника) буде точно відповідати характеристикам діючої речовини і/або необхідному початку дії

Фахівцю в даній галузі на основі його практичного досвіду відомі допоміжні речовини або ексципієнти, які придатні для потрібної фармацевтичної композиції. Крім розчинників, гелеоутворюючих агентів, основ для супозиторіїв, допоміжних речовин для таблеток і інших носіїв для діючої речовини можна використовувати, наприклад, антиоксиданти, диспергатори, емульгатори, піногасники, коригенти, консерванти, солюбілізатори, або бар'єрики, зокрема, речовини, що підсилюють проникальну здатність, і комплексотвірні агенти (наприклад, циклодекстрини).

Діючі речовини можна вводити перорально, парентерально або підшкірно.

У цілому, у медицині людини для досягнення потрібного результату у випадку перорального введення бажано вводити діючу (і) речовину (и) у добовій дозі приблизно від 0,01 до приблизно 20, бажано від 0,05 до 5, зокрема, від 0,1 до 1,5 мг/кг маси тіла, при необхідності у вигляді декількох, бажано від 1 до 4 розділених доз. У випадку парентерального введення можна використати аналогічні або (зокрема, у випадку внутрішньовенного введення діючих речовин), як правило, менші дози. Оптимальна доза і спосіб введення діючих речовин, необхідні в кожному випадку, легко може визначити фахівець у даній галузі на основі його практичного досвіду.

Якщо сполуки за винаходом і/або їхні солі застосовують для лікування вищевказаних хвороб, то фармацевтичні композиції також можуть містити один або декілька фармакологічно активних компонентів з інших фармацевтичних груп. Прикладами, які варто згадати, є транквілізатори (наприклад, із групи бензодіазепінів, наприклад, діазепам), спазмолітичні засоби (наприклад, бітаміверин або камілофін), антихолінергетичні засоби (наприклад, оксифенциклімін або фенкарбамід), місцеві анестетики (наприклад, тетракаїн або прокаїн) і при необхідності також ферменти, вітаміни або амінокислоти.

У цьому зв'язку, зокрема, бажаною є комбінація сполук за винаходом з лікарськими засобами, які інгібують секрецію кислоти, такими як, наприклад, H₂-блокатори (наприклад, циметидин, ранітидин), інгібітори H⁺/K⁺ - АТФазы (наприклад, омепразол, пантопразол), або крім того, з так званими периферичними антихолінергетичними засобами (такими як, наприклад, прензепін, телензепін), і з антагоністами гастрину з метою адитивного або нададитивного збільшення основної дії і/або усунення або зменшення побічних дій, або крім того комбінація з речовинами, які мають антибактеріальну активність (такими як, наприклад, цефалоспорины, тетрацикліни, пенициліни, макроліди, нітроїмідазоли або в альтернативному варіанті солі

вісмуту) для боротьби з *Helicobacter pylori*. Компонентами комбінації, які мають антибактеріальну активність, які варто згадати, є, наприклад, мезлоцилін, ампіцилін, амоксицилін, цефалотин, цефокситин, цефотаксим, імipенем, гентаміцин, амікацин, еритроміцин, ципрофлоксацин, метронідазол, кларитроміцин, азитроміцин і їхні комбінації (наприклад, кларитроміцин + метронідазол).

Фармакологія

Надзвичайно сильну захисну дію стосовно шлунка й інгібувальну дію стосовно секреції шлункових кислот сполук за винаходом можна показати в експериментах на тваринах-моделях. Сполуки за винаходом, вивчені в наведених нижче експериментах, мають номери, які відповідають номерам цих сполук у прикладах.

Тестування інгібувальної щодо секреції дії за допомогою перфузії шлунка паціюка

У наведений нижче таблиці А подано результати дії in vivo після внутрішньовенного введення сполук за винаходом стосовно стимульованої пентагастрином секреції кислоти в підданому перфузії шлунка паціюка

Таблиця А

№	Доза (мкмолі/кг) в	Інгібування секреції кислоти (%)
1	3	100
2	3	100
3	3	100
4	3	100
№	Доза (мкмолі/кг) в	Інгібування секреції кислоти (%)
5	3	100
6	3	100
7	3	100
8	3	100

Методика

Черевну порожнину паціюків, підданих анестезії (паціюк лінії CD, самиця, 200-250м, уретан 1,5г/кг в м.), розкривають після трахеотомії шляхом серединного розрізу верхньої частини черевної порожнини і трансорально вводять і фіксують у стравоході один катетер із ПВХ, а інший вводять через воротар так, щоб кінці трубки проходили в просвіт шлунка. Катетер, що виходить з воротаря, виводять назовні через бічний отвір у правій стінці черевної порожнини.

Після ретельного промивання (приблизно 50-100мл) через шлунок безперервно пропускають теплий фізіологічний розчин NaCl при 37°C (0,5мл/хв, рН6,8-6,9, Braun-Unita I). Для рідини, яка витікає, яку у кожному випадку збирають кожні 15хв, визначають значення рН (рН-метр 632, скляний електрод EA 147, Ø=5мм, фірма Metrohm) і шляхом титрування щойновиготовленим 0,01н розчином NaCl до значення рН, яке дорівнює 7 (Dosimat 665, Metrohm) визначають концентрацію HCl.

Шлункову секрецію стимулюють шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії 1мг/кг (тобто 1,65мл/год) пентагастріну (ліва стегнова вена) приблизно через 30хв після закінчення операції

(тобто після аналізу двох попередніх фракцій)
Тестовані сполуки вводять внутрішньовенне у вигляді обсягів рідини 1мл/кг через 60хв після початку безперервної інфузії пентагастрину

Температуру тіла тварин підтримують на по-

стійному рівні 37-38°C за допомогою інфрачервоного опромінення й обігрівальних подушок (автоматичний безперервний контроль за допомогою ректального датчика температури)