



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61102

(13) C2

(51) 7

C07D471/14, A61K31/435// (C07D471/14,

235:00, 221:00, 221:00)

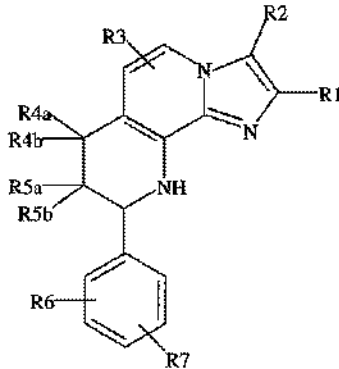
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКА ТЕТРАГІДРОПІРИДИНУ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇЇ ОСНОВІ

1

2

- (21) 99105774
(22) 19 03 1998
(24) 17 11 2003
(86) PCT/EP98/01815, 19 03 1998
(31) 97104961 4
(32) 24 03 1997
(33) EP
(31) 19747929 4
(32) 30 10 1997
(33) DE
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.
(72) Сімон Вольфганг-Александр, DE, Постіус
Стефан, DE, Рідел Ріхард, DE
(73) БІК ГУЛЬДЕН ЛОМБЕРГ ХЕМІШЕ ФАБРІК
ГМБХ, DE
(56) US 4468400 A, 28 08 1984
WO 9418199 A, 18 08 1994
(57) 1. Сполука тетрагідропіридину формули I



, (I)

де
R1 означає C₁-C₄алкіл,
R2 означає C₁-C₄алкіл або гідроксi-C₁-C₄алкіл,
R3 означає гідроген або галоген,
один із замісників R4a і R4b означає гідроген, а
інший означає гідроген, гідроксiл, C₁-C₄алкоксил,
C₁-C₄алкоксі-C₁-C₄алкоксил або C₁-
C₄алкілкарбонілоксигрупу, або де R4a і R4b разом
означають O (оксиген),
один із замісників R5a і R5b означає гідроген, а
інший означає гідроген, гідроксiл, C₁-C₄алкоксил,
C₁-C₄алкоксі-C₁-C₄алкоксил або C₁-
C₄алкілкарбонілоксигрупу, або де R5a і R5b разом
означають O (оксиген),
або де

один із замісників R4a і R4b, з одного боку, і один
із замісників R5a і R5b, з іншого боку, означають у
кожному випадку гідроген, а інші замісники в кожно-
му випадку разом утворюють метилендіоксигру-
пу (-O-CH₂-O-) або етилендіоксигрупу (-O-CH₂-CH₂-
O-), ізопропілідендіоксигрупу, причому R4a, R4b,
R5a і R5b одночасно не означають гідроген,
R6 означає гідроген, галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-
C₄алкоксил, C₁-C₄алкоксикарбоніламіногрупу, C₁-
C₄алкоксі-C₁-C₄алкоксикарбоніламіногрупу чи
трифлуорметил, а

R7 означає гідроген, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-
C₄алкоксигрупу,
і її солі

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що в ній
R1 означає C₁-C₄алкіл,

R2 означає C₁-C₄алкіл або гідроксi-C₁-C₄алкіл,

R3 означає гідроген,

один із замісників R4a і R4b означає гідроген, а
інший означає гідроген, гідроксiл або C₁-
C₄алкоксигрупу, або в котрому R4a і R4b разом
означають O (оксиген),

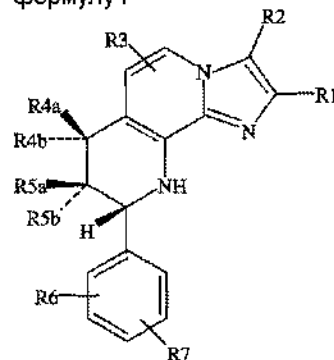
один із замісників R5a і R5b означає гідроген, а
інший означає гідроген, гідроксiл або C₁-
C₄алкоксигрупу, або в котрому R5a і R5b разом
означають O (оксиген),

причому R4a, R4b, R5a і R5b не означають одно-
часно гідроген,

R6 означає гідроген, галоген або трифлуорметил і

R7 означає гідроген або галоген, і її солі

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має
формулу I*



, (I*)

де
R1 означає C₁-C₄алкіл,

(13) C2

(11) 61102

(19) UA

R2 означає C₁-C₄алкіл або гідрокси-C₁-C₄алкіл,
 R3 означає пдроген,
 один із замісників R4a і R4b означає пдроген, а
 інший означає пдроген, гідроксил або C₁-
 C₄алкоксигрупу,
 один із замісників R5a і R5b означає пдроген, а
 інший означає пдроген, гідроксил або C₁-
 C₄алкоксигрупу,
 причому R4a, R4b, R5a і R5b не означають одно-
 часно пдроген,
 R6 означає пдроген, галоген або трифлуорметил і
 R7 означає пдроген або галоген, і її солі
 4 Сполука за п 3, яка відрізняється тим, що в ній
 R1 означає C₁-C₄алкіл,
 R2 означає C₁-C₄алкіл або гідрокси-C₁-C₄метил,
 R3 означає пдроген,
 R4a означає пдроген, R4b означає пдроксил або
 C₁-C₄алкоксигрупу,
 R5a означає пдроген, пдроксил або C₁-
 C₄алкоксигрупу,
 R5b означає пдроген,
 R6 означає пдроген, галоген або трифлуорметил і
 R7 означає пдроген або галоген, і її солі
 5 Сполука за п 3, яка відрізняється тим, що в ній
 R1 означає C₁-C₄алкіл,
 R2 означає C₁-C₄алкіл,
 R3 означає пдроген,
 R4a означає пдроген,
 R4b означає пдроксил,
 R5a означає пдроксил,
 R5b означає пдроген,
 R6 означає пдроген, галоген або трифлуорметил і
 R7 означає пдроген або галоген,
 і її солі
 6 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що об-
 рана з групи, що включає
 7,8-дигідрокси-2,3-диметил-9-феніл-7,8,9,10-
 тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин,
 2,3-диметил-9-феніл-7,8,9,10-
 тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин-7-он,
 9-(2-хлорфеніл)-2,3-диметил-7,8,9,10-
 тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин-7-он,

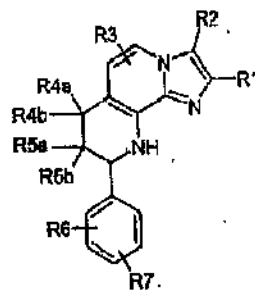
9-(2,6-дихлорфеніл)-2,3-диметил-7,8,9,10-
 тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин-7-он,
 9-(2-трифлуорметилфеніл)-2,3-диметил-7,8,9,10-
 тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин-7-он,
 7-гідрокси-2,3-диметил-9-феніл-7,8,9,10-
 тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин,
 9-(2-хлорфеніл)-7-гідрокси-2,3-диметил-7,8,9,10-
 тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин,
 9-(2,6-дихлорфеніл)-7-гідрокси-2,3-диметил-
 7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин,
 9-(2-трифлуорметилфеніл)-7-гідрокси-2,3-
 диметил-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-
 h][1,7]нафтирідин,
 8-гідрокси-2,3-диметил-9-феніл-7,8,9,10-
 тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин-7-он,
 (7S,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-
 7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-h][1,7]нафтирідин,
 (8R,9R)-3-форміл-8-гідрокси-2-метил-7-оксо-9-
 феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-
 h][1,7]нафтирідин,
 (7R,8R,9R)-3-гідроксиметил-7,8-дигідрокси-2-
 метил-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-
 h][1,7]нафтирідин і
 (7S,8R,9R)-7,8-ізопропілдендіокси-2,3-диметил-9-
 феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-
 h][1,7]нафтирідин,
 або її соль
 7 Сполука за п 6, яка відрізняється тим, що має
 9R-конфігурацію, або її соль
 8 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що має
 хімічну назву (7R,8R,9R)-7,8-дигідрокси-2,3-
 диметил-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-
 h][1,7]нафтирідин, або її соль
 9 Сполука за п 1 і її фармакологічно прийнятна
 соль, яка відрізняється тим, що використовується
 для виготовлення лікарських засобів, призначених
 для попередження і лікування шлунково-кишкових
 хвороб
 10 Лікарський засіб, що містить сполуку за п 1
 і/або її фармакологічно прийнятну соль разом із
 звичайними фармацевтичними допоміжними ре-
 човинами і/або ексципієнтами

Винахід відноситься до нових сполук, що ви-
 користовуються у фармацевтичній промисловості
 в якості діючих речовин для готування лікарських
 засобів

Відомі прототипи

У патенті США 4468400 описані трициклічні
 імідазо[1,2-a]пиридини, які мають різноманітні кіль-
 цеві системи, сконденсовані з імідазопіридинівим
 скелетом, і придатні для лікування пептичних ви-
 разкових хвороб

Опис винаходу Винахід відноситься до сполук
 формули I



(I)

у котрій

R1 позначає C₁-C₄алкіл,

R2 позначає C₁-C₄алкіл або гідроксиC₁-
 C₄алкіл,

R3 позначає пдроген або галоген, один із за-
 місників R4a і R4b позначає пдроген, а інший -
 пдроген, пдроксил, C₁-C₄алкоксил, C₁-C₄алкокси-
 C₁-C₄алкоксил або C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупу

або де R4a і R4b разом позначають O (оксиген), один із замісників R5a і R5b позначає гідроген, а інший позначає гідроген, гідроксил, C₁-C₄алкоксил, C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкоксил або C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупу, або де R5a і R5b разом позначають O (оксиген), або в котрій один із замісників R4a і R4b, з одного боку, і один із замісників R5a і R5b, з іншого боку, позначають у кожному випадку гідроген, а інші замісники в кожному випадку разом утворюють метилендіоксигрупу (-O-CH₂-O-) або етилендіоксигрупу (-O-CH₂-CH₂-O-), причому R4a, R4b, R5a і R5b одночасно не позначають гідроген, R6 позначає гідроген, галоген, C₁-C₄алкл, C₁-C₄алкоксил, C₁-C₄алкоксикарбоніламіногрупу, C₁-C₄алкокси C₁-C₄алкоксикарбоніламіногрупу або трифлуорметил, а R7 позначає гідроген, галоген, C₁-C₄алкл або C₁-C₄алкоксигрупу, а також до Іх солей

C₁-C₄алкл позначає алкільні радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю. У якості прикладів можна відзначити бутильний радикал, ізобутильний радикал, втор-бутильний радикал, трет-бутильний радикал, пропільний радикал, ізопропільний радикал, етильний радикал і метильний радикал. Кращим є метильний радикал.

Гідроксиль-C₁-C₄алкл позначає зазначені вище C₁-C₄алкільні радикали, що заміщені гідроксигрупою. У якості прикладів можна відзначити гідроксиметильний радикал, 2-гідроксietiльний радикал і 3-гідроксипропільний радикал. Кращим є гідроксиметильний радикал.

У контексті даного опису галоген позначає бром, хлор або флуор.

C₁-C₄алкоксигрупа позначає радикали, що крім атома кисню містять алкільний радикал із прямим чи розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю. У якості прикладів можна відзначити бутоксигрупу, ізобутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, а переважно етоксигрупу і метоксигрупу.

C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкоксигрупа позначає одну з вищевказаних C₁-C₄алкоксигруп, що заміщена ще одною C₁-C₄алкоксифупою. У якості прикладів можна відзначити 2-(метокси)етоксигрупу (CH₃-O-CH₂-CH₂-O-) і 2-(етокси)етоксигрупу (CH₃-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-).

C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупа позначає карбонілоксигрупу, приєднану до одного з вищевказаних C₁-C₄алкільних радикалів. Як приклад можна відзначити ацетоксигрупу (CH₃COO-).

C₁-C₄алкоксикарбоніл позначає карбонільну групу, до якої приєднана одна з вищевказаних C₁-C₄алкоксигруп. У якості прикладів можна відзначити метоксикарбонільний радикал (CH₃O-C(O)-) і етоксикарбонільний радикал (CH₃CH₂O-C(O)-).

C₁-C₄алкоксикарбоніламіногрупа позначає аміногрупу, заміщену одним із вищевказаних C₁-C₄алкоксикарбонільних радикалів. У якості прикладів можна відзначити етоксикарбоніламіногрупу і метоксикарбоніламіногрупу.

C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкоксикарбоніл позначає карбонільну групу, до якої приєднана одна з вищевказаних C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкоксигруп. У якості прикладів можна відзначити 2-(метокси)етоксикарбонільний радикал (CH₃-O-

CH₂CH₂-O-CO-) і 2-(етокси)етоксикарбонільний радикал (CH₃CH₂-O-CH₂CH₂-O-CO-).

C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкоксикарбоніламіногрупа позначає аміногрупу, заміщену одним із вищевказаних C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкоксикарбонільних радикалів. У якості прикладів можна відзначити 2-(метокси)етоксикарбоніламіногрупу і 2-(етокси)етоксикарбоніламіногрупу.

Прийнятні солі сполук формули I, у залежності від заміщень, головним чином являють собою кислотно-адитивні солі. Особливо слід відзначити фармакологічно прийнятні солі неорганічних і органічних кислот, звичайно застосовувані у фармації. Такі прийнятні солі являють собою водорозчинні і водонерозчинні кислотно-адитивні солі таких кислот, як, наприклад, гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, фосфорна кислота, нітратна кислота, сульфатна 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, янтарна кислота, щавлева кислота, винна кислота, ембонова кислота, стеаринова кислота, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або 3-гідрокси-2-нафтоїна кислота, причому при одержанні солей кислоти застосовують в еквімолярному або у відмінному від нього кількісному співвідношенні в залежності від того, використовується одно- або багатоосновна кислота, і від того, яку силу потрібно одержати.

Фармакологічно неприйнятні солі, що можуть бути спочатку отримані в якості проміжних продуктів способу, наприклад, при одержанні сполук згідно з винаходом в промисловому масштабі, перетворюють у фармакологічно прийнятні солі способами, відомими спеціалісту в даній області.

Відповідно до експертних даних сполуки згідно з винаходом, а також їх солі, наприклад, коли їх можна виділити в кристалічній формі, можуть містити різну кількість розчинників. Тому під об'єм винаходу підпадають усе сольвати і зокрема всі гідрати сполук формули I, а також усе сольвати і зокрема всі гідрати солей сполук формули I.

Сполуки формули I мають три хіральних центри. Винахід відноситься до усіх восьми можливих стереоізомерів у будь-якому необхідному співвідношенні у суміші одного з одним, у тому числі до чистих енантіомерів, що являють собою кращий об'єкт винаходу.

Якщо один із замісників R4a і R4b, з одного боку, і один із замісників R5a і R5b, з іншого боку, разом утворюють метилендіоксигрупу або етилендіоксигрупу, ті два замісники, що утворюють метилендіоксигрупу або етилендіоксигрупу, переважно знаходяться в цис-положенні щодо один одного.

Варто виділити ті сполуки формули I, у котрих

R1 позначає C₁-C₄алкл,

R2 позначає C₁-C₄алкл або гідрокси-C₁-C₄алкл₁

R3 позначає гідроген,

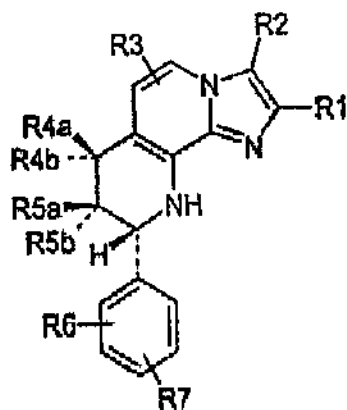
один із замісників R4a і R4b позначає гідроген, а інший позначає гідроген, гідроксил або C₁-C₄алкоксигрупу, або де R4a і R4b разом позначають O (оксиген), один із замісників R5a і R5b по-

значає гідроген, а інший позначає гідроген, гідроксил або C₁-C₄алкоксигрупу або де R5a і R5b разом позначають O (окисген), причому R4a, R4b, R5a і R5b не позначають одночасно гідроген,

R6 позначає гідроген, галоген або трифлуорометил і

R7 позначає гідроген або галоген, і їх солі

Варто виділити варіант здійснення винаходу, що дає сполуки формули I*



(I*)

у котрих

R1 позначає C₁-C₄алкіл,

R2 позначає C₁-C₄алкіл або гідрокси-C₁-C₄алкіл,

R3 позначає гідроген, один із замісників R4a і R4b позначає гідроген, а інший позначає гідроген, гідроксил або C₁-C₄алкоксигрупу, один із замісників R5a і R5b позначає гідроген, а інший позначає гідроген, гідроксил або C₁-C₄алкоксигрупу, причому R4a, R4b, R5a і R5b не позначають одночасно гідроген, R6 позначає гідроген, галоген або трифлуорометил і

R7 позначає гідроген або галоген, і їх солі

Варто особливо виділити варіант здійснення винаходу, що подає собою сполуки формули I* у котрих

R1 позначає C₁-C₄алкіл,

R2 позначає C₁-C₄алкіл або гідрокси-C₁-C₄алкіл,

R3 позначає гідроген,

R4a позначає гідроген,

R4b позначає гідроксил або C₁-C₄алкоксигрупу,

R5a позначає гідроген, гідроксил або C₁-C₄алкоксигрупу,

R5b позначає гідроген,

R6 позначає гідроген, галоген або трифлуорометил і

R7 позначає гідроген або галоген, і їх солі

Кращим варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I* у котрих

R1 позначає C₁-C₄алкіл,

R2 позначає C₁-C₄алкіл,

R3 позначає гідроген,

R4a позначає гідроген,

R4b позначає гідроксил,

R5a позначає гідроксил,

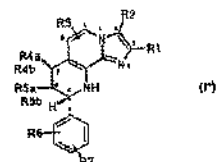
R5b позначає гідроген,

R6 позначає гідроген, галоген або трифлуорометил і

R7 позначає гідроген або галоген, і їх солі

З використанням загальної формули I* можуть бути конкретно зазначені за допомогою назв замісників і положень, зазначених для замісників R3, R6 і R7 у приведеній нижче таблиці 1 (Таблиця 1), такі сполуки згідно з винаходом, що приведені в якості прикладів

Таблиця 1



(I*)

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

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

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

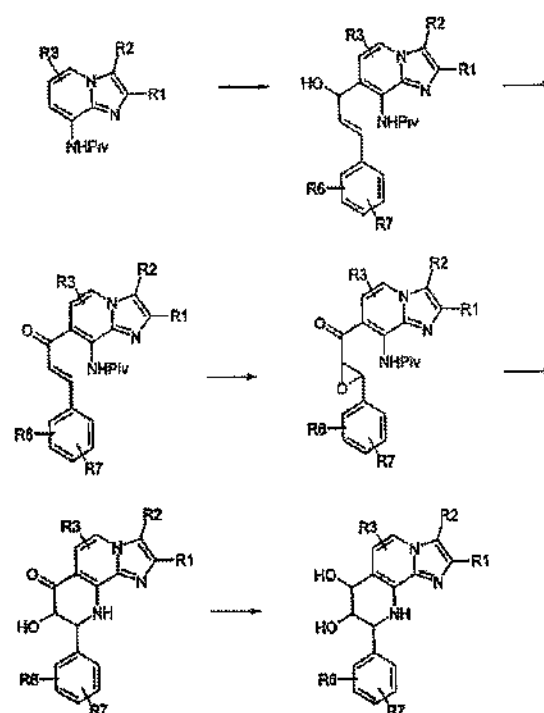
а також солі сполук, перерахованих у таблиці 1, при цьому буква "O" (окисен) у стовпчику таблиці 1 між стовпчиками, що відповідають R4a і R4b, позначає 7-оксо-сполуку

Сполуки згідно з винаходом можуть бути отримані способами, описаними в якості ілюстрації в приведених нижче прикладах, або за допомогою аналогічних операцій способів із використанням відповідних вихідних сполук

Вихідні сполуки відомі або можуть бути отримані аналогічно відомим сполукам

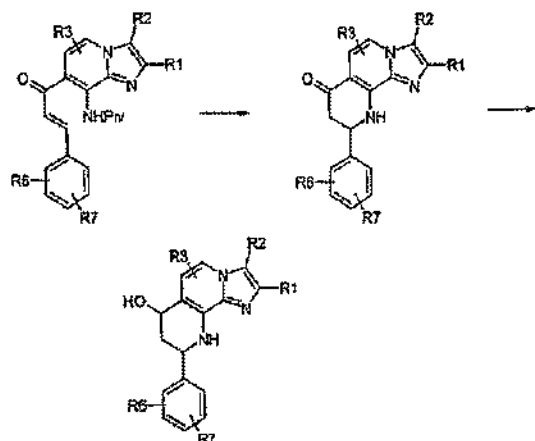
У залежності від схеми заміщення в положеннях 7 і 8 (R4a/R4b або R5a/R5b) сполуки згідно з винаходом можуть бути отримані з використанням у якості вихідних продуктів N-захищених 8-амжомідазо[1,2-а]піридинів, що є відомими або можуть бути отримані відомим способом (див., EP-A 0299470 або в Kaminski і ін., J Med Chem 1985, 28, 876-892) відповідно до таких реакційних схем

Схема 1.



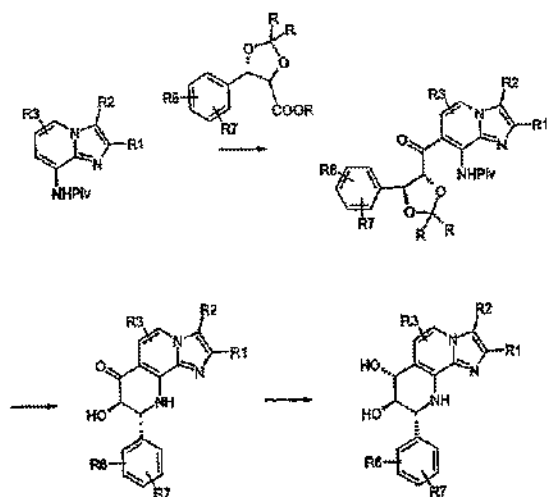
N-захищений (на цій і на таких схемах Piv позначає звичайно застосовувану захисну групу, переважно півалоїлну) 8-аміноімідазо[1,2-а]піридин, депротонований у положенні 7, піддають взаємодії з коричним альдегдом. Продукт приєднання спочатку окиснюють (наприклад, за допомогою двооксиду мангану), а потім епоксидують (наприклад, за допомогою пероксиду гідрогену). Видалення захисної групи і замикання кільця здійснюють у сильно лужних і відповідно в сильно кислих умовах. Відновлення кетогрупи, що при необхідності проводять після цього, може бути здійснено, наприклад, із використанням борогідриду натрію

Схема 2.



Замість епоксидування відповідно до схеми 1 видаляють захисну групу і замикають кільце в сильно кислих умовах. Відновлення до спирту, що при необхідності проводять після цього, здійснюють за допомогою борогідриду натрію.

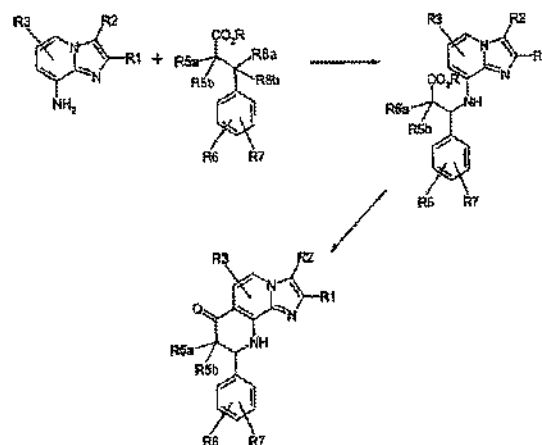
Схема 3:



Вищенаведена схема являє собою приклад енантіоселективного синтезу, при цьому в якості вихідних продуктів використовують ті ж N-захисні імідазо[1,2-а]піридині, що й у схемі 1. Взаємодія цих імідазо[1,2-а]піридинів у депротонованій формі з енантіомерно чистими діоксоланами спочатку призводить до одержання продукту конденсації,

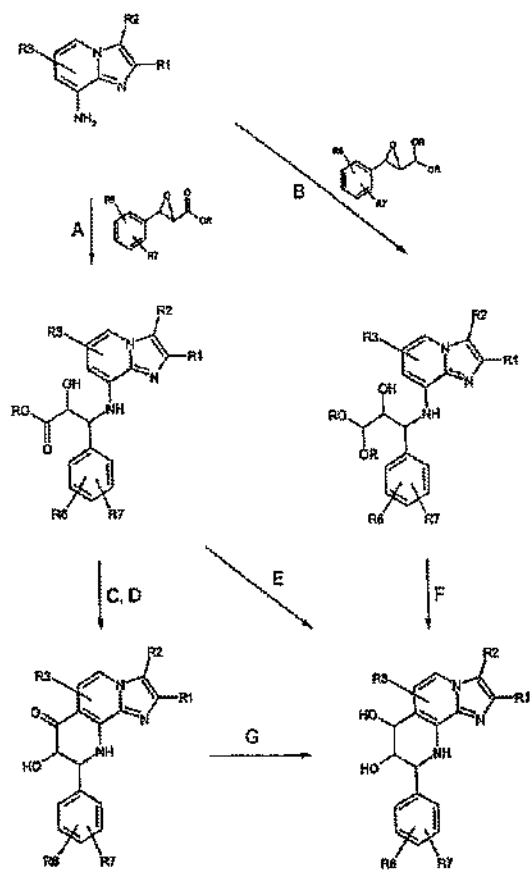
що може бути підданий циклізації в сильно кислих умовах із видаленням захисних груп. Наступне відновлення кетогрупи з використанням борогідриду натрію (див. також схему 1) призводить до одержання кінцевого зазначеного продукту, що містить 90% необхідного енантіомеру.

Схема 4.



Сполуки із заміщеною 8-аміногрупою, одержують, використовуючи в якості вихідних продуктів вищевказані 8-аміноімідазо[1,2-а]піридині, або шляхом алкілювання придатними алкілюючими засобами, що мають заміщення (наприклад, R8a позначає гідроген, R8b позначає галоген), або шляхом відновних алкілювань із використанням відповідним чином заміщених кетонів [R8a і R8b разом позначають O (окисення)] за допомогою таких відновників, як ціанборогідрид натрію, і наступного замикавання кільця за допомогою основного-або кислотного каталізу з одержанням циклічних кетонів, що у свою чергу можуть бути перетворені в необхідні кінцеві сполуки за допомогою відповідних хімічних перетворень (див., наприклад, схеми 1 і 2). При необхідності група CO₂R також може бути спочатку відновлена (стадія альдегиду) до циклізації, після чого одержують 7-гідрокси-заміщені похідні, що у свою чергу можуть бути перетворені в необхідні кінцеві сполуки шляхом окиснення/відновлення.

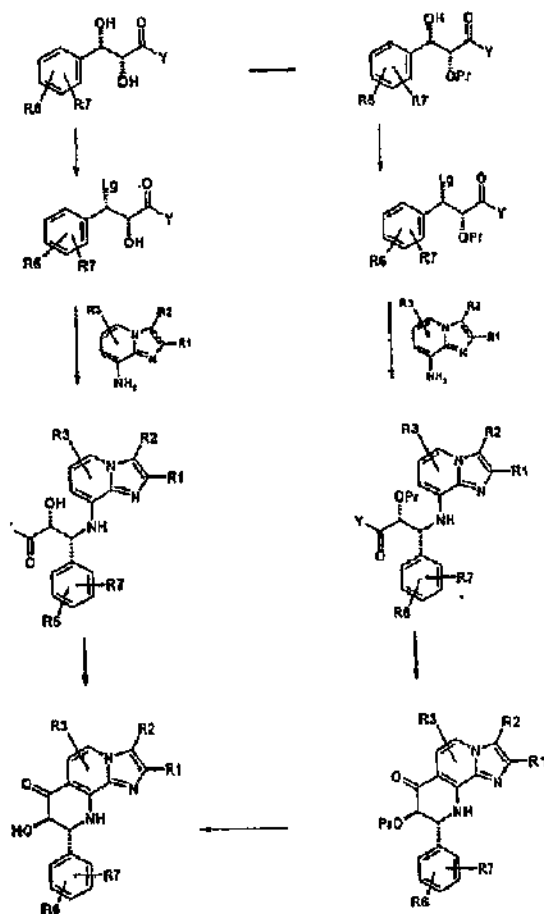
Схема 5.



У варіанті способу, поданого вище на схемі 4, де R5a і R8a позначають Н (гідrogen), а R5b і R8b разом позначають О (окисген), 8-аміноімідазо[1,2-а]піридин спочатку піддають взаємодії з похідними естеру епоксикоричної кислоти з виборчим розривом епоксидного зв'язку (А). Продукти, що утворилися, піддають циклізації в апротонних основних умовах (У). У альтернативному варіанті суміш може бути гідролізована і вільне похідне карбонової кислоти піддано циклізації в кислих умовах (Е). У обох випадках кетогрупа може бути потім відновлена до спирту (Ж), як описано на схемі 1, наприклад, із використанням борогідриду натрію. Якщо 8-аміноімідазо[1,2-а]піридин піддають взаємодії з захищеними похідними епоксикоричного альдегіду (Б), що утворилися продукти можуть бути піддані замиканню кільця в кислих умовах після видалення ацетальної захисної групи (Е). Також можливе відновлення реакційноздатної естерної групи до альдегіду і циклізація в кислих умовах (Д). Як відновлення реакційноздатної кетогрупи, так і замикання кільця на стадії альдегіду може бути здійснено енантіоселективним способом, так що при

використанні відповідних енантімерно чистих епоксидних похідних можливий енантіоселективний синтез

Схема 6:



R₁ позначає захисну групу

L_g позначає групу, що іде

Y позначає Н, OR, NR₂, галоген і т.д.

Вище ще в одному варіанті схеми 4 поданий енантіоселективний синтез Бен-зильний фрагмент похідного дигідроксикоричної кислоти активують або безпосередньо, або після введення захисної групи в другу гідроксильну групу. Отримані в такий спосіб продукти піддають взаємодії з 8-аміноімідазо[1,2-а]піридином. Потім здійснюють замикання кільця, наприклад, в основних умовах. Наступну стадію (відновлення) при необхідності проводять аналогічно схемі 3.

ведених схемах, зокрема, до тих проміжних продуктів способів, поданих на схемах 1, 2, 3, 4, 5, 6 і 7, що можуть бути виділені до стадії кристалізації

Такі приклади служать для цілі подальшої ілюстрації винаходу, але не обмежують його об'єм. Більш того, інші сполуки формули I, способи одержання яких не описані явно, можуть бути отримані аналогічними способами або способами, відомими спеціалісту в даній області, із використанням узвичаєних способів обробки. Скорочення хв позначає хвилину(и), год позначає годину(и), ен позначає енантіомерний надлишок

Приклади Кінцеві продукти

1 2 3-Диметил-9-феніл-7 8 9 10-

тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-он

Розчин, що містить 4,5г 2,3-диметил-7-(3-феніл-1-оксо-2-пропеніл)-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]пиридину в 30мл діоксана, обробляють 20мл конц. гідрохлоридної кислоти, витримують при температурі дефлегмації протягом 8год, доводять при охолодженні значення рН до 7,0 за допомогою 2Н розчину гідроксиду натрію і тричі екстрагують 50 мл етилацетату. Об'єднані екстракти промивають водою, сушать над карбонатом калію і концентрують досуха під вакуумом. Залишок у виді в'язкого масла хроматографують на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші етилацетат/петролейний естер (1/1). Одержують 2,6г зазначеної в заголовку сполуки з Т пл 138-140°C

2 9-(2-Хлорфеніл)-2 3-диметил-7 8 9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-он

Аналогічно способів, описаному в прикладі 1, використовуючи в якості вихідного продукту 7-[3-(2-хлорфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-8-півалоіламіно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]пиридин, одержують зазначену в заголовку сполуку (вихід 73%) із Т пл 80-82°C

3 9-(2,6-Дихлорфеніл)-2 3-диметил-7 8 9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-он

Аналогічно способів, описаному в прикладі 1, використовуючи в якості вихідного продукту 7-[3-(2,6-дихлорфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-8-півалоіламіно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]пиридин, одержують зазначену в заголовку сполуку (вихід 41%) із Т пл 248-24°C

4 9-(2-Трифлуорметилфеніл)-2 3-диметил-7 8 9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-он

Аналогічно способів, описаному в прикладі 1, використовуючи в якості вихідного продукту 7-[3-(2-трифлуорметилфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-8-півалоіламіно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]пиридин, одержують зазначену в заголовку сполуку (вихід 41%) із Т пл 184-185°C

5 7-Гідрокси-2 3-диметил-9-феніл-7 8 9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин

Суспензію, що містить 1г 2,3-диметил-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-ону в 15мл метанолу, обробляють при кімнатній температурі 450мг борогидриду натрію у виді невеличких порцій. Жовтуватий розчин, що утворився, перемішують протягом 2год і потім розбавляють льодяною водою. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом і промивають невеличкою кількістю 2-пропанолу. Одержують 800 мг зазначеної в

заголовку сполуки з Т пл 210-212°C

6 9-(2-Хлорфеніл)-7-гідрокси-2 3-диметил-7 8 9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин

Аналогічно способів, описаному в прикладі 5, використовуючи в якості вихідного продукту 9-(2-хлорфеніл)-2,3-диметил-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-он, одержують зазначену в заголовку сполуку (вихід 73%) із Т пл 150-152°C

7 9-(2,6-Дихлорфеніл)-7-гідрокси-2 3-диметил-7 8 9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин

Аналогічно способів, описаному в прикладі 5, використовуючи в якості вихідного продукту 9-(2,6-дихлорфеніл)-2,3-диметил-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-он, одержують зазначену в заголовку сполуку (вихід 72%) із Т пл 155-157°C

8 9-(2-Трифлуорметилфеніл)-7-гідрокси-2 3-диметил-7 8 9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин

Аналогічно способів, описаному в прикладі 5, використовуючи в якості вихідного продукту 9-(2-трифлуорметилфеніл)-2,3-диметил-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-он, одержують зазначену в заголовку сполуку (вихід 72%) із Т пл 145-147°C

9 8-Гідрокси-2 3-диметил-9-феніл-7 8 9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-он

Розчин, що містить 500мг 2,3-диметил-7-(2,3-епокси-1-оксо-3-фенілпропіл)-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]пиридину в 5мл безводного етанолу, обробляють при інтенсивному перемішуванні 95мг гідроксиду літію і після перемішування протягом 2 год при кімнатній температурі охолоджують до 0°C у льодяній бані. Кристали, що випали, відфільтровують під вакуумом і промивають невеличкою кількістю холодного етанолу. Після сушіння в глибокому вакуумі твердий продукт добавляють при кімнатній температурі до 5 мл сульфатної кислоти 90%-ної міцності і перемішують протягом 1год. Потім розчин при охолодженні на льоду нейтралізують за допомогою охолодженого розчину гідроксиду натрію 40%-ної міцності. Осад, що випав при цьому, відфільтровують і сушать у вакуумі. Одержують 145мг зазначеної в заголовку сполуки з Т пл 232-234°C

10 7 8-Дигідрокси-2 3-диметил-9-феніл-7 8,9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин 700мг

8-гідрокси-2,3-диметил-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-ону суспендують у 15мл метанолу і добавляють порціями при кімнатній температурі при перемішуванні 200мг борогидриду натрію. Після перемішування протягом 2год суміш зливають у 100мл льодяної води. Осад, що випав, відфільтровують, швидко сушать у вакуумі і перекристалізують із невеличкої кількості 2-пропанолу. Одержують 500мг зазначеної в заголовку сполуки з Т пл 150-152°C

11 (8R,9R)-2 3-Диметил-8-гідрокси-9-феніл-7 8 9 10-тетрагідроімідазо[1,2-г][1,7]нафтиридин-7-он

10,8г (24 ммоль) 2,3-диметил-7-[(2S,3R)-2,3-О-ізопропіліден-3-фенілпропан-1-он-1-іл]-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]пиридину (ен > 95%, ВЕРХ із використанням сорбенту типу Daisel

Chiracel) додають протягом 4хв при охолодженні на льоду до 50мл сульфатної кислоти 70%-ної міцності. У процесі цього утворюється суспензія, що через 30хв перетворюється в оранжевий розчин. Після завершення додавання льоду баню видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 50год реакційний розчин додають до льодяної води, додають дихлорметан, після чого значення рН суміші доводять до 8 за допомогою 6Н розчину гідроксиду натрію і насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Відокремлюють органічну фазу. Водну фазу двічі екстрагують дихлорметаном. Органічні фази об'єднують і промивають невеличкою кількістю дистильованої води. Потім органічний прошарок 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 ваги у вакуумній сушильній шафі при 50°C. У результаті одержують 4,22г (57%, ен > 95%, ВЕРХ із використанням сорбенту типу Daisel Chiracel) зазначеної в заголовку сполуки з Тпл 231-234°C.

12 (7R,8R,9R)-2,3-Диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*][1,7]нафтиридин

6г (19,52 ммоль) (8R,9R)-2,3-диметил-8-гідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*][1,7]нафтиридин-7-ону (ен > 90%, ВЕРХ із використанням сорбенту типу Daisel Chiracel) суспендують у 60мл метанолу і охолоджують до температури в діапазоні від -5 до 0°C у бані метанол-лід. При цій температурі шпателем протягом 0,5 год додають борогідрид натрію (0,81г, 21,47 ммоль) (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 об'єднують і промивають невеличкою кількістю води, потім сушать із використанням безводного сульфату натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі на роторному випарнику і випарують спільно з ацетоном, у процесі цього кристалізується зазначена в заголовку сполука. Осад відфільтровують, промивають ацетоном і сушать до постійної ваги при 50°C у вакуумній сушильній шафі. Одержують 5,15г (85,3%, ен > 90%, ВЕРХ із використанням сорбенту типу Daisel Chiracel) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів із Тпл 206-209°C.

13 (7S,8R,9R)-2,3-Диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*][1,7]нафтиридин

2г маточнику з прикладу 12 хроматографують на силікагелі (елюент етилацетат/метанол, 19/1), одержуючи 0,35г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла, що кристалізується після додавання етилацетату. Тпл 199-200°C (етилацетат).

14 (8R,9R)-3-Форміл-8-гідрокси-2-метил-7-

оксо-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*][1,7]нафтиридин

(8R,9R)-8-гідрокси-2,3-диметил-7-оксо-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*][1,7]нафтиридин (1г) розчиняють у 20мл безводного хлороформу і додають 5г перманганату калію. Після перемішування реакційної суміші протягом 40 днів при кімнатній температурі відфільтровують тверді частки. Фільтрат двічі хроматографують на силікагелі (елюенти дихлорметан/метанол, 13/1), одержуючи 0,07г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді напівтвердого продукту.

15 (7R,8R,9R)-3-Гідроксиметил-7,8-дигідрокси-2-метил-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*][1,7]нафтиридин

0,07г (8R,9R)-3-форміл-8-гідрокси-2-метил-7-оксо-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*][1,7]нафтиридину розчиняють у 5мл безводного метанолу і додають 0,1г борогідрид натрію. Суміш перемішують протягом 30хв і концентрують у вакуумі. Маслянистий залишок розподіляють між водою і хлороформом. Відокремлюють органічний прошарок, сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують. Продукт очищують експрес-хроматографією на силікагелі (елюент дихлорметан/метанол, 9/1), одержуючи 0,05г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді напівтвердого продукту.

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

16 (7S,8R,9R)-7,8-Ізопропіліденодіокси-2,3-диметил-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*][1,7]нафтиридин

0,3г (7S,8R,9R)-2,3-диметил-7,8-дигідрокси-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідропімідазо[1,2-*h*][1,7]нафтиридину розчиняють у 5мл безводного ацетону і 10мл безводного N,N-диметилформаміду. Додають 2,2-диметоксипропан (20мл) і моногідрат паратолуол-сульфоновий кислоти (0,68г) і суміш перемішують протягом 20год при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляють між водою і дихлорметаном. Відокремлюють органічний прошарок, промивають водою і сушать над безводним сульфатом натрію. Після випарювання розчинника залишок хроматографують на силікагелі (елюент етилацетат/метанол, 20/1), одержуючи 0,2г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвних голчастих кристалів, Тпл 231-232°C (розкл., діетиловий етер).

Вихідні продукти

A 2,3-Диметил-7-(3-феніл-1-оксо-2-пропеніл)-8-півалоіламінопімідазо[1,2-*a*]піридин

Спосіб A

a) 7-Трибутилстанум-2,3-Диметил-8-півалоіламінопімідазо[1,2-*a*]піридин

Розчин, що містить 1г 2,3-диметил-8-півалоіламінопімідазо[1,2-*a*]піридину в 40мл діетилового етеру, обробляють, додаючи краплями при -78°C 8мл 1,5М розчину трет-бутиллітію в н-гексані. Суміш перемішують протягом 15хв і потім обробляють 3,3мл хлориду три-*n*-бутилстануму.

Потім внутрішній температурі дають піднятися до кімнатної температури, суміш зливають у льодяну воду і тричі екстрагують етилацетатом, об'єднані екстракти промивають невеличкою кількістю води і сушать над карбонатом калію, розчинник відганяють у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі, використовуючи в якості елюента суміш етилацетат/петролейний естер (1/3). Одержують 1,3г 7-трибутилстанум-2,3-диметил-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридину у вигляді в'язкого масла.

б) 2,3-Диметил-7-(3-феніл-1-оксо-2-пропеніл)-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридин

Розчин, що містить 1г 7-трибутилстанум-2,3-диметил-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридину в 15мл тетрагідрофурану, послідовно обробляють 85мг хлориду літію, 60мг хлориду бис(ацетозасобрил)паладію(II) і 340мг цинамоілхлориду. Суміш перемішують при 60°C протягом 3год. Після охолодження до 0°C відфільтровують під вакуумом жовтуватий осад і промивають невеличкою кількістю тетрагідрофурану і діетилового етеру. Після сушіння у вакуумі одержують 720мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду з Т пл 263-265°C (розкл.).

Спосіб Б

а) 2,3-Диметил-7-(3-феніл-1-гідрокси-2-пропеніл)-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридин

До розчину, що містить 41г 8-півалоіламіно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридину, при інтенсивному перемішуванні додають краплями в атмосфері захисного газу аргону 320мл наявного в продажі 1,5М розчину трет-бутиллітію в н-пентані таким чином, щоб температура не перевищувала -70°C. Після перемішування при -78°C протягом ще 15хв краплями додають розчин, що містить 61г коричневого альдегиду в 50мл безводного діетилового етеру (внутрішня температура < -68°C). Потім суміш дають нагрітися до кімнатної температури, обережно зливають на льодяну воду і тричі екстрагують етилацетатом, загальний обсяг якого складає 500мл, червоносте забарвлену органічну фазу промивають дистильованою водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник відганяють під вакуумом. Жовтувату суспензію, що залишилася, обробляють діетиловим етером. Отримані кристали відфільтровують під вакуумом. У результаті одержують 30г 2,3-диметил-7-(3-феніл-1-гідрокси-2-пропеніл)-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридину з Т пл 194-195°C.

б) 2,3-Диметил-7-(3-феніл-1-оксо-2-пропеніл)-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридин

Розчин, що містить 35,5г 2,3-диметил-7-(3-феніл-1-гідрокси-2-пропеніл)-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридину в 900мл трихлорметану, обробляють 60г двооксиду мангану й інтенсивно перемішують протягом 20год при кімнатній температурі. Потім суміш фільтрують, фільтрат концентрують під вакуумом досуха й отримане масло обробляють невеличкою кількістю діізопропілового етеру. Кристали, що утворилися при цьому, відфільтровують під вакуумом. У результаті одержують 31,5г зазначеної в заголовку сполуки з Т пл 108-110°C.

Б 7-[3-(2-Хлорфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-8-півалоіламіно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин

Аналогічно способів А прикладу А і використовуючи 2-хлорцинамоілхлорид, одержують зазначену в заголовку сполуку (вихід 42%) у вигляді гідрохлориду з Т пл 158-160°C.

В 7-[3-(2,3-Дихлорфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-8-півалоіламіно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин

Аналогічно способів А прикладу А і використовуючи 2,6-дихлорцинамоілхлорид, одержують зазначену в заголовку сполуку (вихід 51%) у вигляді гідрохлориду з Т пл 218-219°C.

М 7-[3-(2-Трифлуорметилфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-8-півалоіламіно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин

Аналогічно способів А прикладу А і використовуючи 2-трифлуорметилцинамоілхлорид, одержують зазначену в заголовку сполуку (вихід 12%) у вигляді гідрохлориду з Т пл 206-208°C.

Д 2,3-Диметил-7-(2,3-епокси-1-оксо-3-фенілпропіл)-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридин

Суміш, що містить 4г 2,3-диметил-7-(3-феніл-1-оксо-2-пропеніл)-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридину в 60мл ацетону і 400мг гідроксиду натрію в 12мл води, обробляють краплями при інтенсивному перемішуванні протягом 20хв при 30°C. 5,6мл водного розчину пероксиду водню 30%-ної міцності, що надходить у продаж, Після перемішування при 30°C ще протягом 30хв суміш охолоджують до 0°C і обробляють сумішшю, що містить 60мл води, 13г тіосульфату натрію і 30мл етилацетату. Після розділення фаз водну фазу екстрагують 20 мл етилацетату. Органічні фази об'єднують, промивають невеличкою кількістю води і сушать над карбонатом калію. Після відгонки розчинника під вакуумом залишок у вигляді масла сушать у глибокому вакуумі. У результаті одержують 4г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді аморфної маси.

Е 2,3-Диметил-7-[(2S,3R)-2,3-О-ізопропіліден-3-фенілпропан-1-он-1-іл]-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридин

60г (0,245 моля) 2,3-диметил-8-півалоіламіноімідазо[1,2-а]піридину розчиняють у 1,5л безводного діетилового етеру в атмосфері аргону без доступу вологи і охолоджують до -75°C. За допомогою гнучкої голки протягом 30хв краплями додають 408мл (0,612 моля) розчину трет-бутил літію (1,5М у н-пентане) таким чином, щоб температура не перевищувала -65°C. Утвориться суспензія червоного кольору. Після завершення додавання суспензію перемішують при -75°C ще протягом 30хв. Потім протягом 30хв при -65°C повільно додають краплями 1/3 розчину, що містить 145г метил-(2S,3R)-2,3-О-ізопропіліден-3-фенілпропанату (сн > 99,05%, ВЕРХ із використанням сорбенту типу Daisel Chiracel) у 150мл абсолютного ТГФ. Потім швидко (5хв) краплями додають кількість, що залишилася, при цьому відбувається підвищення температури до -60°C. Після завершення додавання видаляють охолоджуючу баню. Після того, як внутрішня температура досягає -30°C, додають 20мл метанолу, а після того, як внутрішня температура стане рівною 0°C, додають 200мл дистильованої води. Водну фазу відокремлюють за допомогою дилінійної лійки, органічну фазу проми-

вають п'ять разів дистильованою водою, використовуючи щораз по 100мл, потім органічну фазу тричі екстрагують сульфатною кислотою 10%-ної міцності (200мл, 50мл, 50мл). Фази, екстраговані сульфатною кислотою, об'єднують, обробляють 200мл дихлорметану і при охолодженні на льоду й інтенсивному перемішуванні доводять значення рН до 2,3 за допомогою 10Н розчину гідроксиду натрію. Відокремлюють органічну фазу. Водну фазу екстрагують 30мл дихлорметану. Об'єднані дихлорметанові фази двічі промивають невеличкою кількістю дистильованої води. Потім органічну фазу сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник цілком відганяють під вакуумом. Утворюється продукт у виді масла коричневого кольору, що обробляють 50мл діетилового етеру. Після внесення затравки утворюються кристали, що відфільтровують після витримки протягом ночі і промивають діетиловим етером. Після сушіння у вакуумі одержують 57,7г (вихід 52,5%, $\eta_n > 99$, ВЕРХ із використанням сорбенту типу Daisel Chiracel) зазначеної в заголовку сполуки у виді порошку ясно-жовтого кольору з Т пл 78-80°C.

Практичне застосування

Сполуки формули I і їх солі мають цінні фармакологічні властивості, що обумовлюють їх практичну придатність. Зокрема, вони мають виражену інгібуючу дію у відношенні секреції шлункових кислот і високої захисної активності у відношенні шлунка і кишечника теплокровних тварин, зокрема, людини. У цьому контексті сполуки згідно з винаходом відрізняються високою вибірковою дією, великою тривалістю дії, дуже гарною активністю у відношенні тонкого кишечника, відсутністю значних побічних дій і широкого спектру терапевтичної дії.

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), що 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 різноманітних моделей, на яких визначали характеристики противиразкової дії і інгібування секреції, з'ясувалося, що завдяки своїм відмінним характеристикам сполуки згідно з винаходом сильно перевершують відомі в даній області сполуки. Беручи 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 відноситься до сполук згідно з винаходом, призначених для застосування при лікуванні і/або профілактиці вищевказаних хвороб.

До об'єму винаходу також підпадає застосу-

вання сполук згідно з винаходом для виготовлення лікарських засобів, що застосовують при лікуванні і/або профілактиці вищевказаних хвороб.

Крім того, до об'єму винаходу підпадає застосування сполук згідно з винаходом для лікування і/або профілактики вищевказаних хвороб.

Крім того, винахід також відноситься до лікарських засобів, що містять одну або декілька сполук формули I і/або їх фармакологічно прийнятних солей.

Лікарські засоби одержують добре відомими способами, що відомі спеціалісту в даній області. У якості лікарських засобів фармакологічно активні сполуки згідно з винаходом (діючі речовини) застосовують або індивідуально, або переважно в сполученні з придатними фармацевтичними допоміжними речовинами-або ексципієнтами у формі таблеток, таблеток із покриттям, капсул, супозиторів, бляшок (наприклад, у виді TTS), емульсій, суспензій або розчинів, у яких вміст чинної речовини переважно знаходиться в діапазоні від 0,1 до 95%, і при цьому шляхом відповідного вибору допоміжних речовин і ексципієнтів може бути досягнута те, що фармацевтична форма для введення (наприклад, форма з уповільненим вивільненням або форма, призначена для кишечника) буде точно відповідати характеристикам діючої речовини і/або необхідному початку дії.

Спеціалісту в даній області на основі його практичного досвіду відомі допоміжні речовини або ексципієнти, що придатні для необхідної фармацевтичної композиції. Крім розчинників, гелеутворюючих засобів, основ для супозиторіїв, допоміжних речовин для таблеток і інших носіїв для діючої речовини можна використовувати, наприклад, антиоксиданти, диспергатори, емульгатори, пеногасники, коригенти, консерванти, солюбілізатори, барвники або, зокрема, речовини, що посилюють проникаючу спроможність, і комплексують речовини (наприклад, циклодекстрини).

Діючі речовини можуть вводитися перорально, парентерально або підшкірно.

У цілому, у медицині людини для досягнення необхідного результату у випадку перорального введення переважно вводять діючу(і) речовину(и) у дозовій дозі приблизно від 0,01 до приблизно 20, переважно від 0,05 до 5, зокрема, від 0,1 до 1,5мг/кг маси тіла, при необхідності у виді декількох, переважно від 1 до 4 розділених доз. У випадку парентерального введення можуть бути використані 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 можуть бути визначені спеціалістом у даній області на основі його практичного досвіду.

Якщо сполуки згідно з винаходом і/або їх солі застосовують для лікування вищевказаних хвороб, то фармацевтичні композиції також можуть містити один або декілька фармакологічно активних компонентів з інших фармацевтичних груп. Прикладами, що варто згадати, є транквілізатори (наприклад, із групи бензодіазепінів, наприклад, діазепам), спазмолітичні засоби (наприклад, біетаміверин або камілофін), антихолінергічні засоби (наприклад, оксифенциклімін або фенкарба-

мід), місцеві анестетики (наприклад, тетракаїн або прокаїн) і при необхідності також ферменти, вітаміни або амінокислоти

У цьому зв'язку, зокрема, кращою є комбінація сполук згідно з винаходом з лікарськими засобами, що інгібують секрецію кислоти, такими, як, наприклад, H₂-блокатори (наприклад, циметидин, ранітидин), інгібітори H⁺/K⁺ - АТФази (наприклад, оме-празол, пантопразол), або крім того з так названими периферичними антихолінергічними засобами (такими, як, наприклад, пірензепін, теле-нзепін), і з антагоністами гастрину з метою адитивного або зверхадитивного збільшення основної дії і/або усунення або зменшення побічних дій, або крім того комбінація з речовинами, що мають антибактеріальну активність (такими, як, наприклад, цефалоспорины, тетрацикліни, пеніциліни, макроліди, нітроїмідазоли або в альтернативному варіанті солі вісмуту) для боротьби з *Helicobacter pylori*. Компонентами комбінації, що мають антибактеріаль-

ну активність, що варто згадати, є, наприклад, мезлоцилін, ампицилін, амоксицилін, цефалотин, цефокситин, цефо-таксим, імipенем, гентаміцин, амікацин, еритроміцин, ципрофлоксацин, метронідазол, кларитроміцин, азитроміцин і їх комбінації (наприклад, кларитроміцин 4-метронідазол)

Фармакологія

Надзвичайно сильна захисна дія у відношенні шлунка і інгібуюча дія у відношенні секреції шлункових кислот сполук згідно з винаходом може бути показана в експериментах на тваринах-моделях. Сполуки згідно з винаходом, тестовані в приведених нижче експериментах, мали номери, що відповідають номерам цих сполук у прикладах

Тестування інгібуючої секреції дії за допомогою перфузії шлунка щура У приведений нижче таблиці А подані результати in vivo дії сполук згідно з винаходом після внутрішньовенного введення на стимульованому пентагастріном секрецію кислоти в підданому перфузії шлунку щура

Таблиця А

№	Доза (мкмоли/кг) в в	інгібування секреції кислоти (%)
5	3	100
6	3	100
10	3	100
12	3	100
13	3	100

Методика

Черевну порожнину щурів, підданих анестезії (щур лінії CD, самка, 200-250г, уретан 1,5г/кг в м.), розкривали після трахеостомії шляхом середнього розтину верхньої частини черевної порожнини і перорально вводили і фіксували в стравоході один катетер із ПВХ, а інший вводили через воротар так, щоб кінці трубки проходили в просвіток шлунка. Катетер, що виходить із воротаря, виводили назовні через бічний отвір у правій стінці черевної порожнини

Після ретельного промивання (приблизно 50-100мл) через шлунок безупинно пропускали теплий фізіологічний розчин NaCl при 37°C (0,5мл/хв, рН 6,8-6,9, Braun-Unita I). Для рідини, що виходить, яку у кожному випадку збирали кожні 15хв, визначали значення рН (рН-meter 632, скляний електрод

ЕА 147, Ж = 5мм, Metrohm) і шляхом титрування свіжовиготовленим 0,01N розчином NaCl до значення рН, рівного 7 (Dosimat 665, Metrohm) визначали концентрацію HCl

Шлункову секрецію стимулювали шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії 1мкг/кг (тобто 1,65мл/г) пентагастріну (ліва стегнова вена) приблизно через 30хв після закінчення операції (тобто, після аналізу двох попередніх фракцій). Тестуємі сполуки вводили внутрішньовенно у об'ємах рідини 1мл/кг через 60хв після початку безперервної інфузії пентагастріна

Температуру тіла тварин підтримували на постійному рівні 37-38°C за допомогою інфрачервоного опромінення й обігрівальних подушок (автоматичний безперервний контроль за допомогою ректального датчика температури)