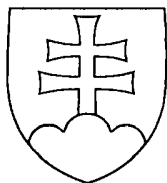


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1-97

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07D 471/04
A 61K 31/435
// (C 07D 471/04
C 07D 235:00
C 07D 221:00)

- (22) Dátum podania: 26.07.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 2391/94-9
(32) Dátum priority: 28.07.94
(33) Krajina priority: CH
(40) Dátum zverejnenia: 04.06.97
(86) Číslo PCT: PCT/EP95/02954, 26.07.95

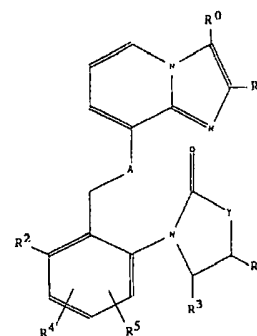
(71) Prihlasovateľ: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH, Konstanz, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Simon Wolfgang-Alexander, Konstanz, DE;
Riedel Richard, Bad Waldsee, DE;
Postius Stefan, Konstanz, DE;
Kley Hans-Peter, Allensbach, DE;
Grundler Gerhard, Konstanz, DE;
Rainer Georg, Konstanz, DE;
Senn-Bilfinger Jörg, Konstanz, DE;
Thibaut Ulrich, Konstanz, DE;

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

(57) Anotácia:

Imidazopyridínazolidinóny vzorca (I), kde substituenty a symboly majú významy uvedené v nárokoch, a ich použitie pri liečení gastrointestinálnych chorôb.



Imidazopyridínazolidinóny, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Podstata vynálezu

Vynález sa týka nových imidazopyridínazolidinónov, ktoré sú určené na použitie vo farmaceutickom priemysle ako aktívne látky na výrobu farmaceutických prostriedkov.

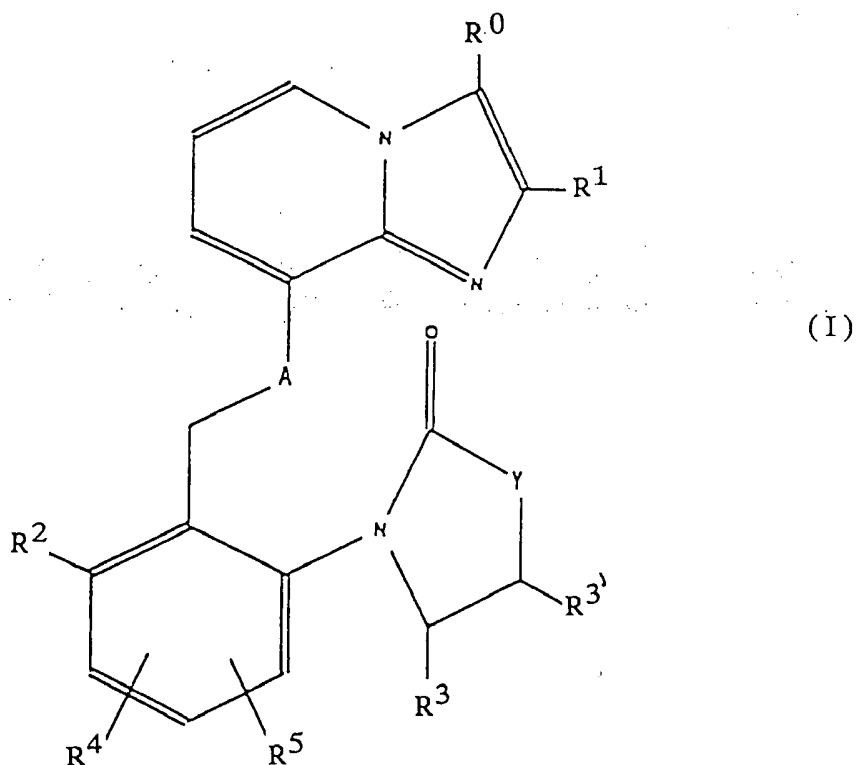
Doterajší stav techniky

Európska patentová prihláška EP-A-0 033 094 opisuje imidazo[1,2-a]pyridíny, ktoré v polohe 8 nesú arylový substituent, ktorým je výhodne fenylový, tienylový, pyridylový radikál alebo chlór-, fluór-, metyl-, terc.butyl-, trifluórmetyl-, metoxy- alebo kyano-substituovaný fenylový radikál. Arylové radikály uvedené ako zvlášť zaujímavé v EP-A-0 033 094 sú radikály fenyl-, o- alebo p-fluórfenyl-, p-chlórfenyl- a 2,4,6-trimetylfenyl-, z ktorých sú zvlášť výhodné radikály fenyl-, o- alebo p-fluórfenyl- a 2,4,6-trimetylfenyl-. Európske patentové prihlášky EP-A-0 204 285, EP-A-0 228 006, EP-A-0 268 989 a EP-A-0 308 917 opisujú imidazo[1,2-a]pyridíny, ktoré v polohe 3 nesú nenasýtený alifatický radikál, najmä (substituovaný) alkynylový radikál. Európska patentová prihláška EP-A-0 266 890 opisuje imidazo[1,2-]pyridíny, ktoré sú substituované v polohe 8 alkenylovým, alkylovým alebo cykloalkylalkylovým radikálom.

Podstata vynálezu

Zistilo sa, že zlúčeniny opísané podrobne ďalej v texte, a ktoré sa líšia od zlúčenín doteraz známych, zvlášť v substitúcii v polohe 8, majú prekvapivé a zvlášť výhodné vlastnosti.

Vynález sa týka zlúčenín so vzorcom (I)



kde

R^0 je C_{1-4} -alkyl, hydroxymetyl, halogén alebo thiokyanát,

R^1 je C_{1-4} -alkyl,

R^2 je vodík, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, halogén alebo tri-fluórmetyl,

R^3 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,

$R^{3'}$ je vodík, C_{1-4} -alkyl alebo substituovaný C_{1-4} -alkyl, ktorý ma jeden alebo dva identické alebo rozdielne substituenty vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z halogénu, C_{1-4} -alkoxy a C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkoxy,

R^4 je vodík, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, halogén alebo tri-fluórmetyl,

R^5 je vodík, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy alebo halogén,

A je O (kyslík) alebo NH a

Y je O (kyslík) alebo CH_2 ,

a ich soli.

C_{1-4} -alkyl je nerozvetvený alebo rozvetvený alkylový radikál s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Príkladmi, ktoré môžu byť spomenuté sú butylový, izobutylový, sek.butylový, terc.-butylový, propylový, izopropylový, etylový a najmä metylový radikál.

Halogén v zmysle vynálezu je bróm, fluór a najmä chlór.

C_{1-4} -alkoxy je atóm kyslíka, do ktorého jeden z vyššie

uvedených C_{1-4} -alkyl radikálov je pripojený. Príkladmi, ktoré môžu byť uvedené sú metoxový a etoxový radikál.

C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkoxy je jeden z vyššie zmienených C_{1-4} -alkoxylových radikálov, ktorý je substituovaný ďalším C_{1-4} -alkoxylovým radikálom. Príkladom, ktorý môže byť zmienený je metoxyetoxový radikál.

Vhodné soli pre zlúčeniny so vzorcom (I) sú výhodne všetky kyslé adičné soli. Zvláštna zmienka sa môže urobiť o farmakologicky znesiteľných soliach anorganických a organických kyselín, ktoré sa obvykle používajú vo farmaceutickej technológii. Farmakologicky neznesiteľné soli, ktoré môžu byť napríklad východiskovými produktami procesov prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu v priemyselnom merítku sa premenia na farmakologicky znesiteľné soli procesmi známymi odborníkom v oblasti. Vhodné sú vo vode rozpustné a vo vode nerozpustné kyslé adičné soli s kyselinami, ako sú napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina D-glukónová, kyselina benzoová, kyselina 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, kyselina maslová, kyselina sulfosalicylová, kyselina maleínová, kyselina laurová, kyselina jablčná, kyselina fumárová, kyselina jantárová, kyselina šťavelová, kyselina vínna, kyselina embónová, kyselina stearová, kyselina toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová alebo kyselina 3-hydroxy-2-naftoová, kyseliny sú použité na prípravu solí, v závislosti od toho, či je kyselina jednosýtna alebo polysýtna a v závislosti od toho, aká soľ je požadovaná, v ekvimolárnom množstve alebo od neho odlišnom.

Jedno uskutočnenie sú zlúčeniny so vzorcom (I), kde
 R^0 je C_{1-4} -alkyl, hydroxymetyl alebo halogén,
 R^1 je C_{1-4} -alkyl,
 R^2 je C_{1-4} -alkyl alebo halogén
 R^3 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,
 R^3 je vodík, C_{1-4} -alkyl alebo substituovaný C_{1-4} -alkyl, ktorý má substituent vybratý zo skupiny, ktorá sa skladá

z halogénu, C₁₋₄-alkoxy a C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkoxy,
R⁴ je vodík,
R⁵ je vodík,
A je (O) kyslík alebo NH a
Y je (O) kyslík alebo CH₂,
a ich soli.

Ďalšie uskutočnenie sú zlúčeniny so vzorcom (I), kde
R⁰ je metyl, hydroxymetyl, chlór alebo fluór,
R¹ je metyl,
R² je C₁₋₄-alkyl,
R³ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl,
R^{3'} je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo substituovaný C₁₋₄-alkyl,
ktorý má substituent vybratý zo skupiny, ktorá sa skladá
z C₁₋₄-alkoxy a C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkoxy,
R⁴ je vodík,
R⁵ je vodík,
A je (O) kyslík alebo NH a
Y je (O) kyslík alebo CH₂,
a ich soli.

Ďalšie uskutočnenie sú zlúčeniny so vzorcom (I), kde
R⁰ je metyl, hydroxymetyl, alebo chlór,
R¹ je metyl,
R² je C₁₋₄-alkyl,
R³ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl,
R^{3'} je vodík, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl alebo
C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl,
R⁴ je vodík,
R⁵ je vodík,
A je (O) kyslík alebo NH a
Y je (O) kyslík alebo CH₂,
a ich soli.

Príkladné zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú uvedené
v nasledujúcej Tabuľke 1:

Tabuľka 1

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený list vzorcov), s $R^1=CH_3$, $R^4=H$, $R^5=H$ a nasledujúce ďalšie substituenty a symboly znamenajú:

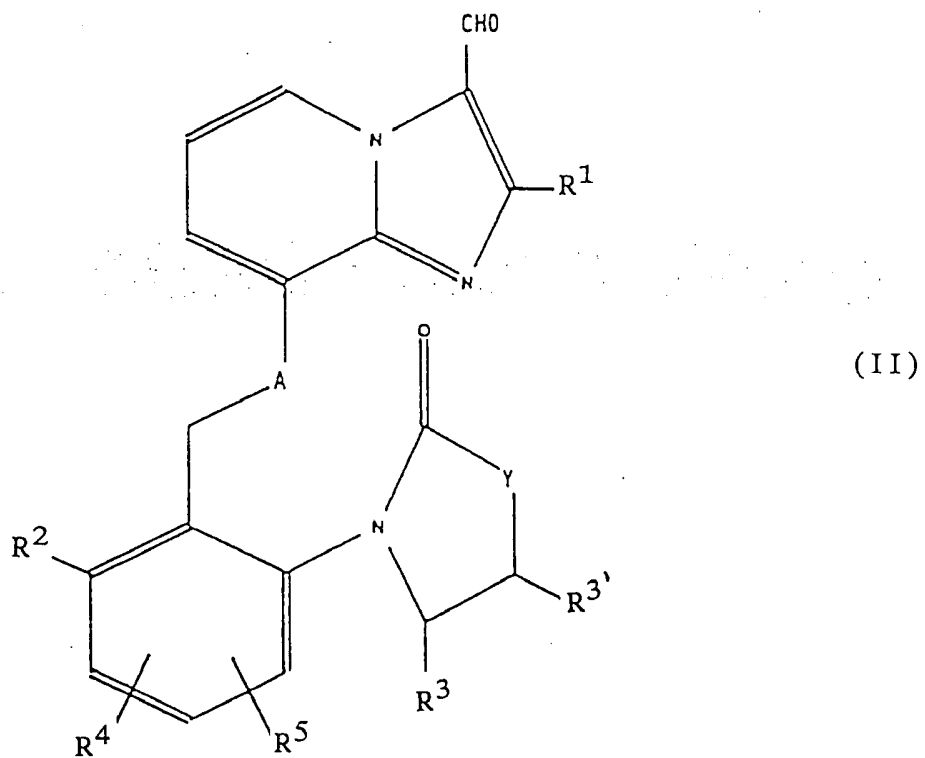
R^0	R^2	R^3	$R^{3'}$	A	Y
F	CH_3	H	H	NH	O
F	CH_3	H	H	NH	CH_2
F	CH_3	H	H	O	O
F	CH_3	H	H	O	CH_2
Cl	CH_3	H	H	O	O
Cl	CH_3	H	H	NH	CH_2
Cl	CH_3	H	H	O	CH_2
CH_3	Cl	H	H	NH	O
CH_2OH	Cl	H	H	NH	O
CH_3	Cl	H	H	O	O
CH_3	Cl	H	H	NH	CH_2
Cl	Cl	H	H	NH	CH_2
CH_2OH	CH_3	H	H	NH	CH_2
CH_3	CH_3	H	$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$	NH	O
CH_3	Cl	H	CH_2OCH_3	NH	O

a soli zlúčenín uvedených v tabuľke.

Zlúčeniny vzorca (I) môžu každá mať chirálny stred v polohách, ku ktorým sú substituenty R^3 a $R^{3'}$ pripojené. V tomto prípade chirálnych zlúčenín, vynález teda obsahuje oba čisté enantioméry a diasteréomery a ich zmesi v nejakom zmiešavacom pomere, ktorý obsahuje racemáty.

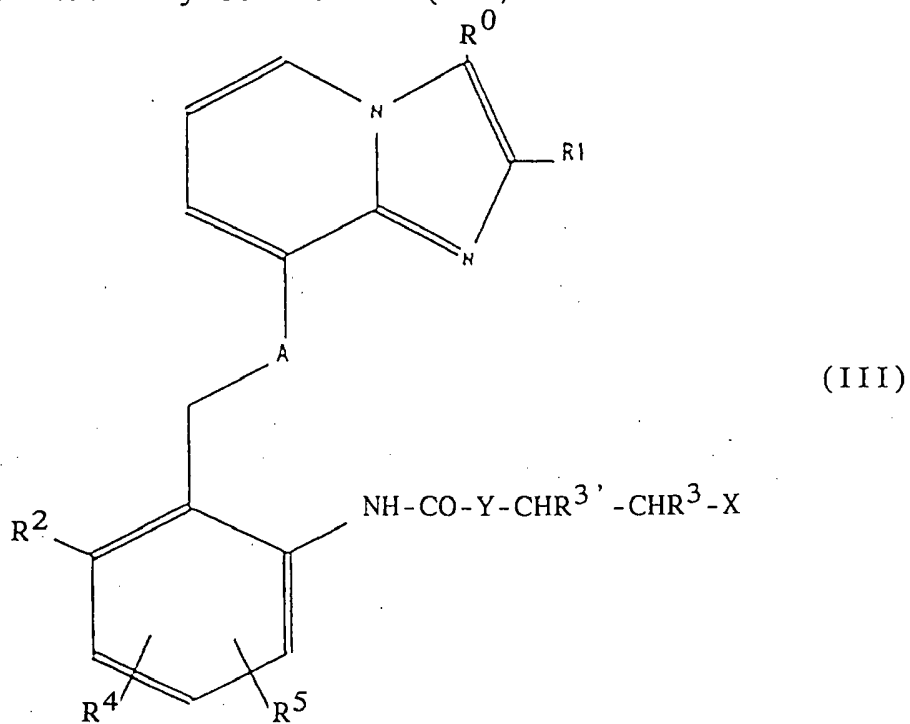
Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy zlúčenín so vzorcom (I) a ich solí. Spôsob zahrnuje:

a) na prípravu zlúčenín so vzorcom (I), v ktorých R^0 je hydroxymetyl, redukčné zlúčeniny so vzorcom (II)



kde R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , A a Y majú vyššie uvedené významy, alebo

b) cyklické zlúčeniny so vzorcom (III)



v ktorých R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , A a Y majú vyššie uvedené významy a X je vhodná východisková skupina, s odstránením HX,

a ak je to požadované, následnú premenu zlúčenín I získaných v ich soliach, alebo ak je to požadované, následné uvoľnenie zlúčenín (I) zo získaných solí zlúčenín (I).

Redukcia zlúčenín (II) sa uskutočňuje spôsobom, ktorý je sám osebe známy aj odborníkom v danej oblasti. Uskutočňuje sa v inertných rozpúšťadlách, napríklad nižších alifatických alkoholoch, napríklad s použitím vhodných hydridov, ako je napríklad borohydrid sodný, ak je to požadované s prídavkom vody.

Cyklizácia zlúčenín (III) sa uskutočňuje spôsobom, ktorý je sám osebe známy aj odborníkom v danej oblasti, napríklad ako je opísané v nasledujúcich príkladoch, v inertných rozpúšťadlách a v prítomnosti reagentov na viazanie kyseliny (akceptor protónov). Uvedené akceptory protónov, ktoré sú napríklad hydroxidy alkalického kovu, ako napríklad hydroxid sodný alebo draselný, alebo kovové hydridy, ako napríklad hydrid sodný. Vhodnou východiskovou skupinou je napríklad halogénový atóm (výhodne chlór alebo bróm) alebo metánsulfonyloxyskupina.

Potrebný je odborník v tejto oblasti, pretože na vykonanie spôsoby prípravy sa vyžadujú jeho znalosti špecifických reakčných podmienok.

Izolácia a čistenie substancí podľa tohto vynálezu sa uskutočňuje spôsobom, ktorý je sám osebe známy, napríklad takým spôsobom, že rozpúšťadlo sa oddestiluje za vákuu a zvyšok sa rekryštalizuje z vhodného rozpúšťadla, alebo sa podrobí jednej z obvyklých čistiacich metód, ako napríklad kôlónovej chromatografii na vhodnom nosičovom materiáli.

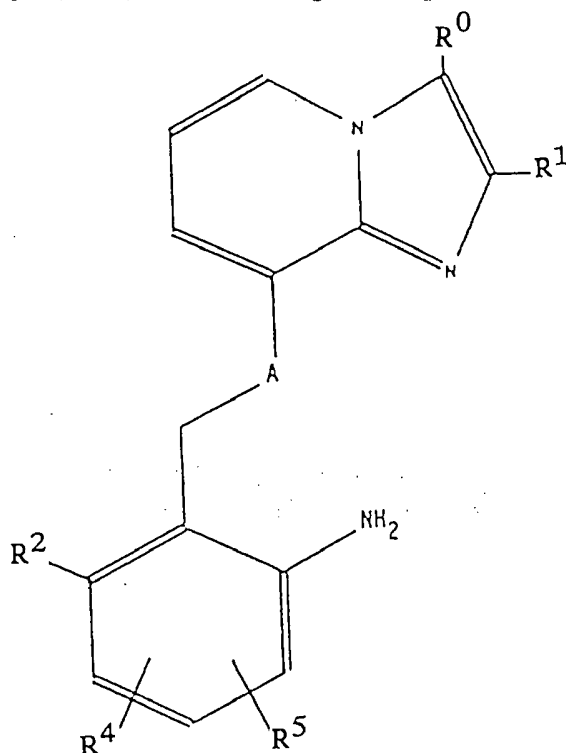
Kyslé adičné soli sa získajú rozpustením voľnej bázy vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad vode, chlórovanom uhľovodíku, ako je napríklad dichlórmetán alebo chloroform, nižšom alifatickom alkohole (etanol, izopropanol), ketóne, ako je napríklad acetón, alebo éteri, ako je napríklad THF, alebo diizopropyléteri, ktorý obsahuje požadovanú kyselinu, alebo ku ktorému sa požadovaná kyselina potom pridá.

Soli sa získajú filtráciou, prezrážaním, zrážaním s nepravým rozpúšťadlom pre adičnú soľ alebo odparením roz-

púšťadla. Získané soli môžu byť premenené alkalizáciou, napríklad s vodným roztokom amoniaku, na voľné bázy, ktoré môžu byť premenené na kyslé adičné soli. Týmto spôsobom, je možné premeniť farmakologicky neprijateľné kyslé adičné soli na farmakologicky prijateľné kyslé adičné soli.

Východiskové látky II sa získajú cyklizáciou tých zlúčenín (III), v ktorých R^0 ma význam CHO.

Zlúčeniny (III) sa získajú, napríklad reakciou zlúčenín (IV)



(IV)

v ktorých R^0 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a A majú vyššie uvedené významy, so zlúčeninami $Hal-CO-Y-CHR^3-CHR^3-X$, v ktorých R^3 , R^3' , Y a X majú vyššie uvedené významy a Hal je halogénový atóm (výhodne chlór alebo bróm).

Východiskové zlúčeniny (IV) sú uverejnené v EP-A-0 268 989 a EP-A-0 308 917 alebo sa môžu pripraviť spôsobom analogickým k tým, ktoré sú opísané vyššie. Napríklad, východiskové zlúčeniny (IV) sa môžu pripraviť spôsobom, ktorý je sám o sebe známy, zo zodpovedajúcich nitrozlúčenín redukciou alebo hydrolýzou vhodných N-acyl derivátov.

Nasledujúce príklady slúžia na vysvetlenie podrobností prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu. Príklady tiež zvlášť slúžia na opísanie pomocou príkladu prípravu zlúčenín so

vzorcom (I) a prípravu vybraných východiskových zlúčenín. Podobne môžu byť analogickým spôsobom, alebo spôsobom, ktorý je sám osebe známy odborníkom v danej oblasti použitím obvyklých pracovných techník. Skratka IT znamená izbovú teplotu, h znamená hodinu(y), min znamená minútu(y), t.t. znamená teplotu topenia, b.v. znamená teplotu varu a rozkl. znamená rozklad.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Finálne produkty

Príklad 1

3-[2-(2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)aminometyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

a) 8-[2-(2-chlóretoxykarbonylamino)-6-metylbenzylamino]-2,3-dimetylamidazo[1,2-a]pyridín

2-chlóretylchlórmravčan (12,4 g, 81 mmol) rozpustený v dichlórmetáne (40 ml) sa pridával po kvapkách pri IT, počas asi 30 minút, k roztoku 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2]pyridínu (19,65 g, 70 mmol) v bezvodom dichlórmetáne (600 ml). Zmes sa potom premiešavala pri IT počas 16 h a potom sa extrahovala s hydrouhličitanom sodným (4 x 200 ml). Po extrakcii vodnej fázy s dichlórmetánom (200 ml), sa zlúčené organické extrakty premyli s vodou (2 x 200 ml), sušili nad síranom horečnatým a koncentrovali. Surový produkt, ktorý zostal (33,9 g) sa použil priamo pri ďalšej reakcii v príklade 1b.

b) 3-[2-(2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-8-ylaminometyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

Hydrid sodný (3,15 g, 80% intenzita v parafíne) sa pridával po častiach so silným miešaním v priebehu asi 30 minút

k roztoku surového produktu z príkladu 1a (33,8g) v bezvodom etanole (800 ml). Zmes sa potom miešala počas ďalších 30 minút pri IT, potom sa po častiach pridala voda (200 ml) a etanol sa oddestiloval na rotačnom výparníku. Precipitát sa odfiltroval s odsávaním, premyl sa s vodou a sušil vo vákuu. Surový produkt sa očistil chromatografiou na silikagéli (eluent: toluén/dioxán = 4:1). Po koncentrácii frakcií $R_f = 0,15$ a kryštalizácii z etylacetát/diizopropyléteru, sa izolovala titulná zlúčenina (13,6 g, 63 %) ako béžová tuhá látka. T.t. 139 až 140 °C.

c) Reakciou titulnej zlúčeniny rozpustenej v acetóne s kyselinou metánsulfónovou sa získa metánsulfonát titulnej zlúčeniny s t.t. 232 až 235 °C.

Príklad 2

3-[2-(3-chlór-2-metylamidazo[1,2-a]pyridin-8-ylaminometyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

a) 8-[2-(2-chlóretoxykarbonylamino)-6-metylbenzylamino]-3-chlór-2-metylamidazo[1,2-a]pyridín

Podľa postupu opísaného v príklade 1a, 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-3-chlór-2-metylimidazo[1,2-a]pyridín (0,27 g) a 2-chlóretylchlórmravčan (0,18 g) v dichlórmetáne (30 ml) dajú titulnú zlúčeninu ako hnedý olej, ktorý sa použije okamžite pri ďalšej reakcii v 2b.

b) 3-[2-(3-chlór-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-8-ylaminometyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

Podľa postupu označeného v príklade 1b, surový produkt 2a (0,37g) a hydrid sodný (0,45g, 80% intenzita v parafíne) v bezvodom etanole (20 ml) dajú, po kryštalizácii z etylacetátu/petroletéru, titulnú zlúčeninu (70 mg, 21 %) ako béžový roztok. T.t. 137 až 139 °C.

Príklad 3

3-[2-(3-hydroxymetyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridín-8-ylamino-metyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

a) 8-[2-(chlóretoxykarbonylamino)-6-metylbenzylamino]-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridín

Podľa postupu opísaného v príklade 1a, 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridín (2,03 g) a 2-chlóretylchlórmravčan (1,01 g) v dichlórmetáne (120 ml) dajú titulnú zlúčeninu ako hnedý olej, ktorý sa použije priamo pri ďalšej reakcii v príklade 3b.

b) 3-[2-(3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridín-8-ylamino-metyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

Podľa postupu označeného v príklade 1b, surový produkt 3a (0,12 g) a hydrid sodný (0,01 g, 80% intenzita v parafíne) v bezvodom etanole (10 ml) dajú, po kryštalizácii z etylacetatu/diizopropyléteru, titulnú zlúčeninu (80 g, 73 %) ako béžovú tuhú látku. T.t. 196 až 197 °C.

c) 3-[2-(3-hydroxymetyl-2-metylimidazo[1,2-a]-pyridin-2-ylaminometyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

Roztok 3-[2-(3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]-pyridin-8-ylaminometyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ónu (0,18 g, 0,49 mmol) a borohydridu sodného (19 mg, 0,5 mmol) v bezvodom etanole (20 ml) sa miešal pri IT počas 30 minút. Potom sa pridala voda (75 ml), etanol sa oddestiloval na rotačnom výparníku a vodný zvyšok sa extrahoval s etylacetátom (3 x 50 ml). Organické extrakty sa premili s vodou (50 ml), sušili nad síranom horečnatým a koncentrovali. Po kryštalizácii z diizopropyléteru, sa získala titulná zlúčenina (120 mg, 66 %) ako béžová tuhá látka. T.t. 152 až 157 °C.

Príklad 4

3-[2-(3-hydroxymetyl-2-metylimidazo[1,2-a]-pyridin-8-yloxy-metyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

a) 8-[2-(2-chlóretoxykarbonylamino)-6-metylbenzyl-oxy]-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]puridín

Podľa postupu opísaného v príklade 1a, 8-(2-amino-6-metylbenzyloxy)-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridín (2,36 g) a 2-chlóretylchlórmravčan (1,3 g) v dichlórmetáne (150 ml) dajú titulnú zlúčeninu ako hnedý olej, ktorý sa okamžite použije pri ďalšej reakcii v 3b.

b) 3-[2-(3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yloxy-metyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

Podľa postupu označeného v príklade 1b, surový produkt 4a (1,14 g) a hydrid sodný (0,13 g, 80% intenzita v parafíne) v bezvodom etanole (200 ml) dajú, po kryštalizácii z etylacetátu/diizopropyléteru, titulnú zlúčeninu (0,7 g, 67 %) ako béžovú tuhú látku. T.t. 242 až 244 °C.

c) 3-[2-(3-hydroxymetyl-2-metylimidazo[1,2-a]-pyridin-8-yloxy-metyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

Roztok 3-[2-(3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]-pyridin-8-yloxy-metyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ónu (1,39 g, 3,8 mmol) a borohydridu sodného (0,19 g, 4,75 mmol) v bezvodom etanole (125 ml) sa miešal pri IT počas 1,5 h. Potom sa pridala voda (100 ml), etanol sa oddestiloval na rotačnom výparníku a vodný zvyšok sa miešal pri 4 °C počas 30 min. Precipitát sa odfiltroval, premyl sa so studenou vodou a sušil vo vákuu. Získala sa titulná zlúčenina (1,28 g, 91 %) ako béžová tuhá látka. T.t. 190 až 193 °C.

Príklad 5

5-chlórmetyl-3-[2-(2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl-aminometyl)-3-metylfenyl]oxazolidin-2-ón

a) Zmes 150 g (1,14 mol) 1,3-dichlórpropanolu a 90,2 g (1,14 mol) pyridínu sa pridávala po kvapkách pri 5 až 8 °C v priebehu 2 h k 591 ml (1,14 mol) roztoku fosgenu v toluéne (1,93 mol/l) a zmes sa miešala počas ďalších 24 h pri 20 °C. Prevzdušila sa s N₂, hydrochlorid pyridínu sa odfiltroval, filtrát sa premyl s vodou a sušil so síranom horečnatým, a po frakčnej destilácii sa získalo 102 g (47 %) 2-chlór-1-chlórmetylchlórmravčanu. B.v. 140 až 145 °C/18 Pa (18 mbar).

b) Roztok 2,0 g (7,13 mmol) 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu a 1,5 g (7,84 mmol) predchádzajúcej zlúčeniny v 80 ml dichlórmetánu sa miešal počas 2 dní pri IT. Organický roztok sa premyl so saturovaným roztokom uhličitanu horečnatého a vodou, sušil sa so síranom horečnatým a koncentroval vo vákuu. Získalo sa 3,4 g surového 8-(2-[(2-chlór-1-chlórmetyletoxy)karbonylamino]-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylaimidazo[1,2-a]pyridínu ako olej, ktorý sa použil v nasledujúcej etape.

c) Roztok 0,48 g 85 % hydroxidu draselného v 4 ml etanolu sa pridával po kvapkách pri 20 °C k roztoku predchádzajúcej zlúčeniny v 30 ml etanolu a zmes sa miešala počas ďalších 5 h. Koncentrovala sa vo vákuu, zvyšok sa upravil s vodou, zmes sa extrahovala a suchá organická vrstva síranu horečnatého sa koncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa upravil s 5 ml etanolu a ochladil sa v ľadovom kúpeli. Získa sa 1,2 g titulnej zlúčeniny. T.t. 141 až 143 °C.

Príklad 6

3-[2-(2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-8-ylaminometyl)-3-

metylfenyl]-5-metyloxazolidin-2-ón hydrochlorid

a) Obdobne podľa príkladu 5a, 2-chlór-1-propanol a fosgén dajú 2-chlór-1-metyletylchlórmravčan. B.v. 55 až 56 °C/17 Pa (17 mbar).

b) Obdobne ako v príklade 5b, reagovalo 2,0 g (7,13 mmol) 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]-pyridínu a 1,23 g (7,85 mmol) predchádzajúcej zlúčeniny a získalo sa 3,1 g surového 8-(2-[(2-chlór-1-metyletoxy)karbonylamino]-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]-pyridínu, ako beztvarej tuhej látky.

b) Roztok 0,48 g 85 % KOH v 15 ml etanolu sa pridával po kvapkách pri IT k 2,9 g predchádzajúcej zlúčeniny v 15 ml etanolu a zmes sa dodatočne miešala počas 12 h. Koncentrovala sa vo vákuu, zvyšok sa upravil s vodou, zmes sa extrahovala s dichlórmetánom a suchá organická vrstva síranu horečnatého sa koncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa upravil s 0,3 ml koncentrovanej kyseliny chlór vodíkovej a acetónom a získalo sa 1,5 g titulnej zlúčeniny. T.t. 274 až 275 °C (rozkl.).

Príklad 7

3-[2-(2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín-8-ylaminometyl)-3-metylfenyl]-4-metyloxazolidin-2-ón

a) Obdobne ako v príklade 5b, 2-chlórpropylchlórmravčan a 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]-pyridín dajú 8-[2-(2-chlórpropoxykarbonylamino)-6-metylbenzylamino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín.

b) Predchádzajúca zlúčenina a roztok hydroxidu sodného v etanole dajú, obdobne podľa príkladu 5c, titulnú zlúčeninu.

Príklad 8

3-[2-(2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-8-ylamino-metyl-3-metylfenyl)-5-metoxymetyloxazolidin-2-ón

a) Obdobne ako v príklade 5b, 8-[2-(1-chlórmetyl-2-metoxymetoxycarbonylamino)-6-metylbenzylamino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín sa získal z 1-chlórmetyl-2-metoxymetylchlór-mravčanu (Helv. Chim. Acta 44, 105, 1961) a 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu.

b) Predchádzajúca zlúčenina a roztok hydroxidu draselného v etanole dajú, obdobne podľa príkladu 5c, titulnú zlúčeninu.

Príklad 9

1-[2-(2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín-8-ylaminometyl)-3-metylfenyl]pyrrolidin-2-ón

a) 8-[2-(4-chlórbutyrylamino)-6-metylbenzylamino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín

0,88 ml (7,85 mmol) 4-chlórbutyrylchloridu sa pridávalo po kvapkách pri 0 až 5 °C za miešania k roztoku 2,2 g (7,85 mmol) 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu a 0,63 ml (7,85 mmol) pyridínu v 30 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala počas ďalších 2 h pri teplote 0 až 20 °C. Upravila sa s vodou a hydrouhličitanom draselným na pH 7, zmes sa extrahovala pretrepávaním, a organická vrstva sa sušila so síranom horečnatým a koncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa rekryštalizoval z toluénu a petroléteru (50/70 °C). Získalo sa 2,6 g (86 %) titulnej zlúčeniny. T.t. 138 až 140 °C.

b) 1-[2-(2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín-8-ylaminometyl)-3-metylfenyl]pyrrolidin-2-ón

Roztok 0,41 g (6,25 mmol) 85 % KOH v 15 ml etanolu sa pridával po kvapkách pri IT k roztoku 2,4 g (6,24 mmol) predchádzajúcej zlúčeniny v 60 ml etanolu a zmes sa miešala počas ďalších 4 h. Koncentrovala sa vo vákuu na asi 30 ml, zvyšok sa zriedil s vodou a zmes sa extrahovala niekoľkokrát pretrepávaním s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila so síranom horečnatým a koncentrovala vo vákuu, a zvyšok sa kryštalizoval použitím diizopropyléteru. Získalo sa 2,0 g (92 %) titulnej zlúčeniny. T.t. 138 až 141 °C.

Príklad 10

1-[2-(3-chlór-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-8-ylaminometyl)-3-metylfenyl]fenyl]pyrrolidin-2-ón

a) 8-[2-(4-chlórbutyrylamino)-6-metylbenzylamino]-3-chlór-2-metylimidazo[1,2-a]pyridín

Podľa postupu označeného v príklade 9a), sa získala titulná zlúčenina reakciou 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-3-chlór-2-metylimidazo[1,2-a]pyridínu a 4-chlórbutyrylchloridu, ako béžový prášok po kryštalizácii z etylacetátu/cyklohexánu. Výťažok 66 %; t.t. 127 až 130 °C.

b) 1-[2-(3-chlór-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-8-ylaminometyl)-3-metylfenyl]pyrrolidin-2-ón

Podľa postupu označeného v príklade 9b) sa získala titulná zlúčenina ako béžový prášok reakciou predchádzajúcej zlúčeniny s hydroxidom draselným v etanole a nasledujúcou kryštalizáciou z diizopropyléteru. Výťažok bol 77 %; t.t. 265 až 267 °C.

Východiskové zlúčeniny

A1. 3-chlór-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridín

5,0 g (18,6 mmol) hydrochloridu 2-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridínu, ktorý sa pripravil z 8-amino-2-metylimidazo[1,2-a]pyridínu a pivaloylchloridu, t.t. 229 až 230 °C, sa rozpustilo v ľadovej kyseline octovej (ml) a chlórový plyn sa pomaly prepúšťal dovnútra pri 15 °C, až kým reakcia skončila podľa TLC kontroly (asi 20 minút). Rozpúšťadlo sa potom oddestilovalo, zvyšok sa pridal do etylacetátu/vody (v každom prípade 30 ml) a zásaditý roztok sa extrahoval a so saturevaným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Extrakt sa potom extrahoval znovu s etylacetátom (3 x 30 ml). Zlúčené organické extrakty sa premyli s vodou (50 ml), sušili nad síranom horečnatým a koncentrovali. Zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli (eluent: toluén/dioxán = 9:1). Po koncentracii frakcií $R_f = 0,2$, sa získala titulná zlúčenina (4,1 g, 83 %) ako bezfarebná hmota. T.t. 117 až 118 °C.

A2. 8-amino-3-chlórimidazo[1,2-a]pyridín

Suspenzia 3-chlór-2-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridínu (4,0 g, 15 mmol) v 60% kyseline sírovej (25 ml) sa miešala pri 100 °C počas 1 h. Po ochladení na IT, sa pridala voda (100 ml) a zmes sa upravila na pH 10 použitím 10 N roztoku hydroxidu sodného. Potom sa extrahovala s etylacetátom (3 x 50 ml). Zlúčené organické extrakty sa premyli s vodou (50 ml), sušili nad síranom horečnatým a koncentrovali. Zvyšok sa pridal do vriaceho toluénu, vyčistil sa so silikagélom a kryštalizoval. Titulná zlúčenina sa izolovala ako béžová tuhá látka. Výťažok 1,9 g (70 %), t.t. 126 až 127 °C.

B1. 8-(6-metyl-2-nitrobenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín

15,0 g jodidu sodného a 31,0 g uhličitanu sodného sa pridalo pri IT k roztoku 8-amino-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu (14,7 g) a 6-metyl-2-nitrobenzylchloridu (18,6 g) v 100 ml acetónu a zmes sa potom ohrievala pri varení pod

refluxom počas 6 h. Po ochladiení roztoku na IT a koncentrování, sa zvyšok rozpustil v zmesi 200 ml etylacetátu a 200 ml vody a organická fáza sa oddelila. Po troch ďalších extrakciách s 100 ml etylacetátu, sa každá zo zlúčených organických fáz sušila nad síranom horečnatým a potom koncentrovala na 80 ml. 12,1 g titulnej zlúčeniny sa kryštalizuje ako nepatrne žltá tuhá látka. Materský lúh sa koncentroval. Chromatografickým čistením zvyšku na silikagéli (eluent: toluén/dioxán = 6:1) sa získa ďalších 14 g kryštalického produktu. Rekryštalizáciou oboch frakcií z etylacetátu sa získa 21,5 g (76 %) titulnej zlúčeniny s t.t. 160 až 162 °C.

B2. 8-(6-metyl-2-nitrobenzyloxy)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]-pyridín

Suspenzia 8-hydroxy-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu (7,46 g, 46 mmol), 6-metyl-2-nitrobenzylchloridu (9,35 g, 50,4 mmol), uhličitanu sodného (11,24 g, 105 mmol) a jodidu sodného (7,63 g, 50,4 mmol) v acetóne (750 ml) sa ohrievala pri refluxe počas 8 h. Po ochladiení na IT, sa pridala voda (200 ml) a acetón sa oddestiloval na rotačnom výparníku. Vodný zvyšok sa potom miešal pri 4 °C počas 30 minút. Bledohnedý precipitát sa potom odfiltroval, premyl s vodou a sušil vo vákuu. Ďalšie čistenie sa uskutočnilo chromatografiou na silikagéli (eluent: toluén/dioxán = 5:1). Frakcie $R_f = 0,2$ sa koncentrovali a rekryštalizovali z etylacetátu/cyklohexánu. Titulná zlúčenina sa izolovala ako žltá tuhá látka. Výťažok 8,31 g (50 %), t.t. 168 až 171 °C.

B3. 3-chlór-2-metyl-8-(6-metyl-2-nitrobenzylamino)imidazo[1,2-a]pyridín

Z 8-amino-3-chlórimidazo[1,2-a]pyridínu (9,26 g), 6-metyl-2-nitrobenzylchloridu (10,5 g), uhličitanu sodného (13,7 g) a jodidu sodného (8,55 g) v acetóne (380 ml) podľa postupu označeného v príklade B1 sa získa, po chromatografii na silikagéli (eluent: toluén/dioxán = 20:1) a kryštalizá-

ciou z etylacetátu/cyklohexánu, 10,6 g (63 %) titulnej zlučeni-
čeni-ny s t.t. 142 až 144 °C.

B4. 8-(2-tert-butoxykarbonylamino-6-metylbenzylamino)-2,3-
dimetylimidazo[1,2-a]pyridín

Z 8-amino-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu (4,8 g),
2-terc.butoxykarbonylamino-6-metylbenzylchloridu (9,2 g),
jodidu sodného (5,5 g) a uhličitanu sodného (8,0 g) v acetó-
ne (250 ml) obdobne použitím postupu z príkladu B1 sa získa
po chromatografii na silikagéli (eluent toluén/dioxán =
20:1) a rekryštalizáciou z diizopropyléteru, 7,1 g (62 %)
titulnej zlučeni-ny s t.t. 149 až 152 °C.

B5. 8-(2-tert-butoxykarbonylamino-6-metylbenzyloxy)-2,3-
dimetylimidazo[1,2-a]pyridín

Z 8-hydroxy-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu (1,6 g),
2-terc.butoxykarbonylamino-6-metylbenzyl chloridu (3,1 g),
jodidu sodného (1,8 g) a uhličitanu sodného (2,7 g) v acetó-
ne (350 ml) obdobne použitím postupu z príkladu B1 sa získa
po chromatografii na silikagéli (eluent toluén/dioxán =
5:1) a rekryštalizáciou z cyklohexánu, 3,0 g (78 %) titulnej
zlučeni-ny t.t. 128 až 131 °C.

B6. 8-(2-tert-butoxykarbonylamino-6-metylbenzylamino)-3-
formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridín

Z 8-amino-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridínu (4,0
g), 2-terc.butoxykarbonylamino-6-metylbenzylchloridu (7,0
g), jodidu sodného (4,1 g) a uhličitanu sodného (6,1 g)
v acetóne (250 ml) obdobne použitím postupu z príkladu B1 sa
získa, po chromatografii na silikagéli (eluent
toluén/dioxán = 9:1) a rekryštalizáciou z diizopropyléteru,
7,3 g (81 %) titulnej zlučeni-ny t.t. 210 až 212 °C.

B7. 8-(2-terc.butoxykarbonylamino-6-metylbzenzyloxy)-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridín

Z 3-formyl-8-hydroxy-2-metylimidazo[1,2-a]pyridínu (2,4 g), 2-terc.butoxykarbonylamino-6-metylbenzylchloridu (4,2 g), jodidu sodného (2,5 g) a uhličitanu sodného (3,7 g) v acetóne (400 ml) obdobne použitím postupu z príkladu B1 sa získa, po rekryštalizácii z diizopropyléteru/etylacetátu, 4,4 g (80 %) titulnej zlúčeniny, t.t. 189 až 191 °C.

C1. 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridín

Metóda A:

Roztok 8-(6-metyl-2-nitrobenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu (61 g) v metanole (5,5 l) sa hydrogenizuje pri IT a pod atmosferickým tlakom počas 1,5 h v prítomnosti 15 g paládia na aktívnom uhľiku (5 %) ako katalyzátora. Po odfiltrovaní katalyzátora a koncentrovaní, sa zvyšok rozpustil vo vriacom etylacetáte (2,7 l). Po ochladení na IT sa izolovalo 51 g (82 %) titulnej zlúčeniny, t.t. 206 až 208 °C.

Metóda B:

6,7 g 8-(2-terc.butoxykarbonylamino-6-metylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridínu sa po častiach pridalo pri 25 až 30 °C k zmesi kyseliny trifluóroctovej (30 ml) a anizolu (3 ml). Po miešaní pri IT počas 30 minút, sa roztok vliadol do 100 ml ľadovej vody a potom sa upravil so 75 ml 6N roztokom hydroxidu sodného. Precipitát sa odfiltroval a čistil chromatograficky na silikagéli (roztok: toluén/dioxán = 8:1). Rekryštalizáciou z etylacetátu sa získa 3,1 g (62 %) titulnej zlúčeniny t.t. 206 až 208 °C.

C2. 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-3-formyl-2-metylimidazo-
[1,2-a]pyridín

Z 8-(2-terc.butoxykarbonylamino-6-metylbenzylamino)-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridínu (3,6 g), kyseliny tri-fluóroctovej (15 ml) a anizolu (5 ml) podľa postupu opísané-ho v príklade C1 (metóda B) sa získa, po chromatografii na silikagéli (eluent: toluén/dioxán = 9:1) a kryštalizáciou z etylacetátu/cyklohexánu, 2,3 g (76 %) titulnej zlúčeniny t.t. 230 až 234 °C.

C3. 8-(2-amino-6-metylbenzyloxy)-3-formyl-2-metylimidazo-
[1,2-a]pyridín

Z 8-(2-terc.butoxykarbonylamino-6-metylbenzyloxy)-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridínu (5,0 g) a kyseliny tri-fluóroctovej (40 ml) obdobne použitím postupu z príkladu C1 (metóda B) sa získa 3,57 g (96 %) titulnej zlúčeniny t.t. 144 až 150 °C (rozkl.).

C4. 8-(2-amino-6-metylbenzylamino)-3-chlór-2-metylimidazo-
[1,2-a]pyridín.hydrochlorid

Roztok 8-(2-nitro-6-metylbenzylamino)-3-chlór-2-metyl-imidazo[1,2-a]pyridínu (2,0 g, 6 mmol) v metanole (175 ml) a dioxáne (175 ml) sa upravil s platinou na uhlí ako katalyzátore (5 % intenzita) a hydrogenoval sa pri IT pod atmosfe-rickým tlakom počas 2 h. Po 2 h sa pridala 2N kyselina chlo-róvodíková (5 ml) a zmes sa znovu hydrogenovala za rovnakých podmienok počas 1 h. Katalyzátor sa potom odfiltroval, fil-trát sa upravil na pH 8,5 použitím 2N roztoku hydroxidu sod-ného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo na rotačnom výparníku. Zvyšok sa rozpustil vo vriacom etylacetáte (400 ml). Po ochladení na IT sa pridala diizopropyléter (250 ml) a aby kryštalizácia bola kompletná, zmes sa miešala pri 4 °C počas 30 minút. Precipitát sa potom odfiltroval za odsávania, pre-myl sa s diizopropyléterom a vysušil vo vákuu. Titulná zlú-

čenina (1,66 g, 92 %) sa izolovala ako béžová tuhá látka. T.t. 243 až 246 °C.

Priemyselné použitie

Zlúčeniny so vzorcom (I) a ich soli majú dobré farmakologické vlastnosti, ktoré ich robia priemyselne využiteľnými. Zvlášť, majú výraznú inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny a vynikajúci žalúdočný a črevný ochranný účinok u teplokrvných živočíchov. Zlúčeniny podľa vynálezu sú tu odlišené vysokou selektivitou pôsobenia, pomerne dlhou dobou pôsobenia, dobrou vnútornou účinnosťou, neprítomnosťou významných vedľajších účinkov a širokým terapeutickým rozsahom.

"Žalúdočná a črevná ochrana" v tomto spojení sa chápe ako významná prevencia a liečenie gastrointestinálnych chorôb, najmä gastrointestinálnych zápalových porúch a lézií (ako sú napríklad žalúdočný vred, dvanástnikový vred, gastritída, priveľmi kyslá alebo liekom-príbuzná funkčná gastropatia), ktoré môžu byť spôsobené, napríklad mikroorganizmami (napríklad *Helicobacter pylori*), bakteriálnymi toxínmi, liekmi (napríklad niektorými protihorúčkovými a protireumatickými látkami), chemikáliami (napríklad etanolom), žalúdočnou kyselinou alebo stresovými situáciami. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu v tomto prípade majú tiež vnútornú činnosť proti mikroorganizmom *Helicobacter pylori*.

Vo svojich vynikajúcich vlastnostiach sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu prekvapivo osvedčili ako zreteľne lepšie v rôznych modeloch, v ktorých sa určovali protivredové a antisekretorické vlastnosti, oproti látkam doteraz známym v tejto oblasti. Kvôli týmto vlastnostiam sú zlúčeniny so vzorcom (I) a ich farmakologicky znesiteľné soli vynikajúco vhodné na použitie v humánnej a veterinárnej medicíne, kde sú zvlášť používané na liečenie a/alebo prevenciu chorôb žalúdka a/alebo čriev.

Vynález sa preto ďalej týka zlúčenín podľa tohto vynálezu na použitie pri liečení a/alebo prevencii vyššie uvedeníh chorôb.

Vynález podobne zahrnuje použite zlúčenín podľa tohto vynálezu na výrobu liekov, ktoré sa používajú na liečenie a/alebo prevenciu vyššie uvedených chorôb.

Vynález ďalej zahrnuje použitie zlúčenín podľa tohto vynálezu na liečenie a/alebo prevenciu vyššie uvedených chorôb.

Vynález sa ďalej týka liekov, ktoré obsahujú jednu alebo viac zlúčenín so vzorcom (I) a/alebo ich farmakologicky prijateľných solí.

Farmaceutické prostriedky sa vyrábajú postupmi, ktoré sú známe same osebe a dobre známe pre odborníkov skúsených v danej oblasti techniky. Ako medikamenty, farmakologicky aktívne zlúčeniny podľa vynálezu (=aktívne zlúčeniny) sú buď použité samostatne, alebo výhodne v kombinácii s vhodnými farmaceuticky pomocnými látkami alebo vehikulami vo forme tabliet, poťahovaných tabliet, kapsúl, čapíkov, obkladov, (napríklad ako TTS), emulzií, suspenzií alebo roztokov, obsah aktívnej zlúčeniny je výhodne medzi 0,1 a 95 % hmotnostnými a je to možné dosiahnuť vhodným výberom pomocných látok a vehikúl, farmaceutickej podávacej formy, ktoré priamo vyhovujú aktívnej zlúčenine a/alebo požadovanému cieľu účinnosti (napríklad podporný alebo enterický prípravok).

Skúsení pracovníci v danej oblasti techniky vedia určiť, ktoré pomocné látky a vehikulá sú vhodné pre požadované farmaceutické prípravky. Okrem rozpúšťadiel, gélotvorných látok, základnej hmoty čapíkov, pomocných tabletovacích látok a iných vehikúl aktívnej látky, je možné použiť napríklad antioxidanty, dispergačné činidlá, emulzifikátory, protipenivé činidlá, ochucovadlá, konzervačné látky, solubilizanty, farbivá alebo najmä látky na podporu stálosti a komplexujúce činidlá (napríklad cyklodextríny).

Aktívne látky môžu byť podávané orálne, parenterálne alebo perkutánne.

Vo všeobecnosti sa ukázalo výhodné podávať v humánnej medicíne aktívnu látku(y) v prípade orálneho podania v dennej dávke približne 0,01 až do približne 20, výhodne 0,05 až 5, obzvlášť 0,1 až 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti, vo vhodnom

rozdelení, výhodne 1 až 4, individuálne dávky na dosiahnutie požadovaného výsledku. V prípade parenterálneho liečenia je možné použiť, podobnú alebo (obzvlášť v prípade intravenózneho podania aktívnych látok) spravidla nižšiu dávku. Skúsený pracovník je schopný pre svoje vedomosti v danom odbore ľahko určiť optimálnu dávku a spôsob podávania aktívnych látok požadovaný pre každý prípad.

Ak zlúčeniny a/alebo soli podľa tohto vynálezu sa majú použiť na liečenie vyššie uvedených chorôb, farmaceutické prípravky môžu tiež obsahovať jednu alebo viac farmakologicky aktívnych zložiek z iných farmaceutických skupín, ako sú napríklad antacidy, napríklad hydroxid hlinitý, hlinitan hořečnatý; trankvilizátory, ako sú napríklad benzodiazepíny, napríklad diazepam; spasmolytiká, ako napríklad bietamíverín, camylofín, anticholinergiká, ako napríklad oxyféncyklímín, fenkarbamid; lokálne anestetiká, ako napríklad tetra-kaín, prokaín; a výhodne tiež enzýmy, vitamíny alebo aminokyseliny.

Dôraz sa obzvlášť kladie na kombináciu látky podľa tohto vynálezu s liekmi, ktoré inhibujú sekréciu kyseliny, ako sú napríklad H_2 blokátory (napríklad cimetidín, ranitidín), H^+/K^+ ATP-ázové inhibítory (napríklad omeprazol, pantoprazol), alebo ďalej s takzvanými periférnymi anticholinergikami (napríklad pirenzepín, telenzepín) a tiež s antagonistami gastrínu, s cieľom zvýšenia hlavného pôsobenia v aditívnom alebo superaditívnom zmysle a/alebo s cieľom odstránenia alebo zníženia vedľajších účinkov, alebo ďalej na kombináciu s látkami s antibakteriálnou aktivitou (ako napríklad cefalosporíny, tetracyklíny, kyselina nalidixínová, penicilíny alebo ešte bizmutové soli) na potlačenie *Helicobacter pylori*.

Farmakológia

Vynikajúci žalúdočný ochranný účinok a žalúdočná kyselina so sekrečno-inhibičným účinkom zlúčenín podľa tohto vynálezu sa môže byť zistiť skúmaním na experimentálnych mode-

loch so zvieratami. Zlúčeniny podľa vynálezu skúmané v modeloch uvedených nižšie boli označené číslami, ktoré zodpovedajú číslam týchto zlúčenín v príkladoch.

Skúška sekrečno-inhibičného účinku na perfúzny žalúdok potkana

Tabuľka A, ktorá nasleduje, uvádza účinok zlúčenín podľa tohto vynálezu po intravenóznom podaní na sekréciu kyseliny stimulovanú pentagastrínom v perfúznom žalúdku potkana *in vivo*.

Tabuľka A

Č.	Dávka ($\mu\text{mol/kg}$) i.v.	Inhibícia sekrécie kyseliny (%)
1b	3	100
9b	3	100

Metóda

Po tracheotómii sa otvorilo brucho anestetizovaných potkanov (CD potkany, samice, 200 až 25 g; 1,5 g/kg i.m. uretán) stredovou abdominálnou incésiou a PVC katéter sa fixoval transorálne v pažeráku a ďalší sa fixoval cez vrátnik takým spôsobom, že konce rúrok práve prešli do žalúdočného lumena. Katéter vyvedený smerom von z vrátnika viedol von cez bočný otvor v pravej brušnej stene.

Po úplnom výplachu (asi 50 až 100 ml), sa teplý fyziologický roztok NaCl pri 37 °C prepúšťal kontinuálne cez žalúdok (0,5 ml/min, pH 6,8 až 6,9; Braun-Unita I). Efluát sa zberal v 15 minútových intervaloch a bol podrobený stanoveniu pH (pH-meter 632, sklenená elektróda EA 147;

priemer = 5 mm, Metrohm) a titrácii vylúčenej HCl čerstvo pripraveným 0,01 N roztokom NaOH na pH 7 (Dosimat 665 Metrohm).

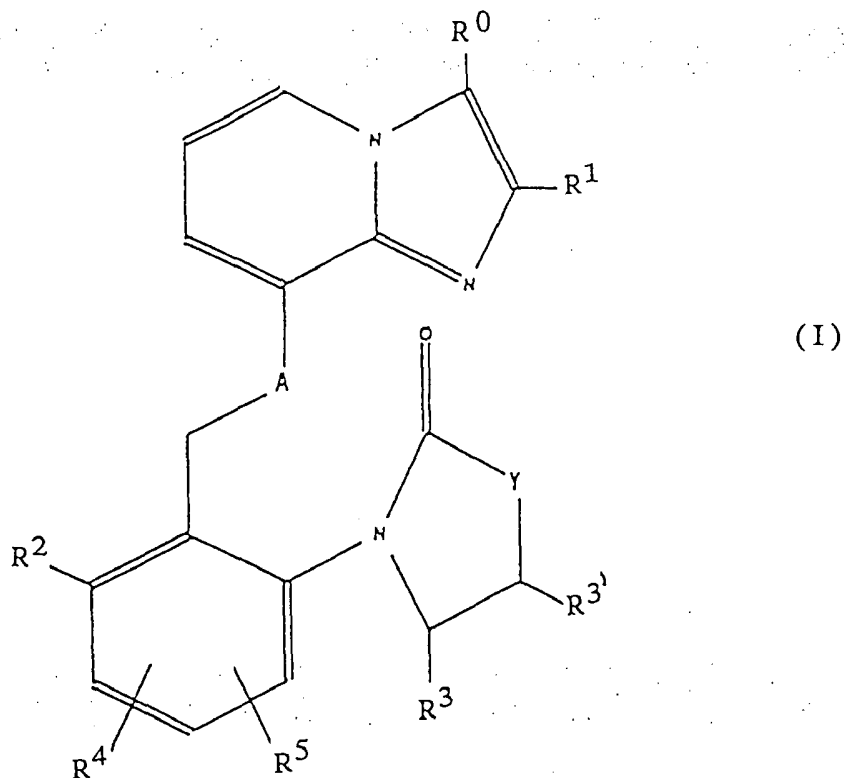
Stimulácia sekrécie kyseliny žalúdočnej sa uskutočnila kontinuálnou infúziou 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (= 1,65 ml/h) i.v. pentagast-rínu (ľavá femorálna žila) počas asi 30 minút po skončení operácie (t.j. po určení 2 predbežných frakcií). Testované látky boli podávané intravenózne v kvapalnom objeme 1ml/kg 60 minút po začatí kontinuálnej infúzie pentgastrínu.

Telesná teplota zvierat bola udržiavaná na 37,8 až 38 °C ožarovaním infražiarou a vyhrievanou podložkou (automatické, súvislá regulácia pomocou rektálneho teplotného senzora).

Tabuľka označuje dávku, ktorá vedie k maximálnej inhibícii sekrécie kyseliny okolo 100 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina vzorca (I)



kde,

R^0 je C_{1-4} -alkyl, hydroxymetyl, halogén alebo thiokyanát,

R^1 je C_{1-4} -alkyl,

R^2 je vodík, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, halogén alebo tri-fluórmetyl,

R^3 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,

$R^{3'}$ je vodík, C_{1-4} -alkyl alebo substituovaný C_{1-4} -alkyl, ktorý má jeden alebo dva identické alebo rozdielne substituenty vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z halogénu, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkoxyskupiny

R^4 je vodík, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, halogén alebo tri-fluórmetyl,

R^5 je vodík, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy alebo halogén,

A je (O) kyslík alebo NH a

Y je (O) kyslík alebo CH_2 ,

a ich soli.

2. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 1, kde

R^0 je C_{1-4} -alkyl, hydroxymetyl alebo halogén,
 R^1 je C_{1-4} -alkyl,
 R^2 je C_{1-4} -alkyl alebo halogén
 R^3 je vodík alebo C_{1-4} alkyl,
 R^3 je vodík, C_{1-4} -alkyl alebo substituovaný C_{1-4} -alkyl, ktorý má substituent vybraný zo skupiny, ktorá sa skladá z halogénu, C_{1-4} -alkoxy a C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkoxyskupiny,
 R^4 je vodík,
 R^5 je vodík,
A je (O) kyslík alebo NH a
Y je (O) kyslík alebo CH_2 ,
a ich soli.

3. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 1, kde

R^0 je metyl, hydroxymetyl, chlór alebo fluór,
 R^1 je metyl,
 R^2 je C_{1-4} -alkyl,
 R^3 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,
 R^3 je vodík, C_{1-4} -alkyl alebo substituovaný C_{1-4} -alkyl, ktorý má substituent vybraný zo skupiny, ktorá sa skladá z C_{1-4} -alkoxy a C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkoxyskupiny,
 R^4 je vodík,
 R^5 je vodík,
A je (O) kyslík alebo NH a
Y je (O) kyslík alebo CH_2 ,
a ich soli.

4. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 1, kde

R^0 je metyl, hydroxymetyl, alebo chlór,
 R^1 je metyl,
 R^2 je C_{1-4} -alkyl,
 R^3 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,
 R^3 je vodík, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkoxy alebo C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} alkyl,
 R^4 je vodík,

R^5 je vodík,

A je (O) kyslík alebo NH a

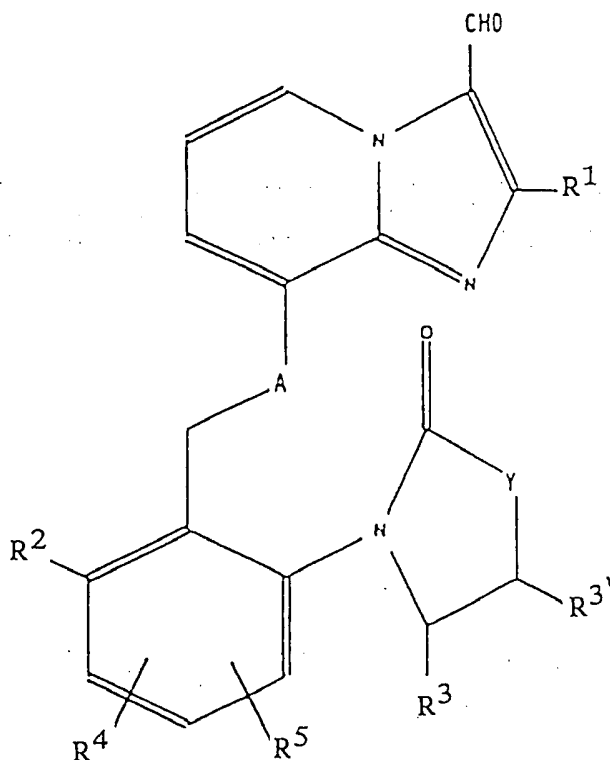
Y je (O) kyslík alebo CH_2 ,

a ich soli.

5. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 1, kde R^0 je fluór.

6. Spôsob prípravy zlúčenín vzorca (I) podľa nároku 1 a ich solí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje

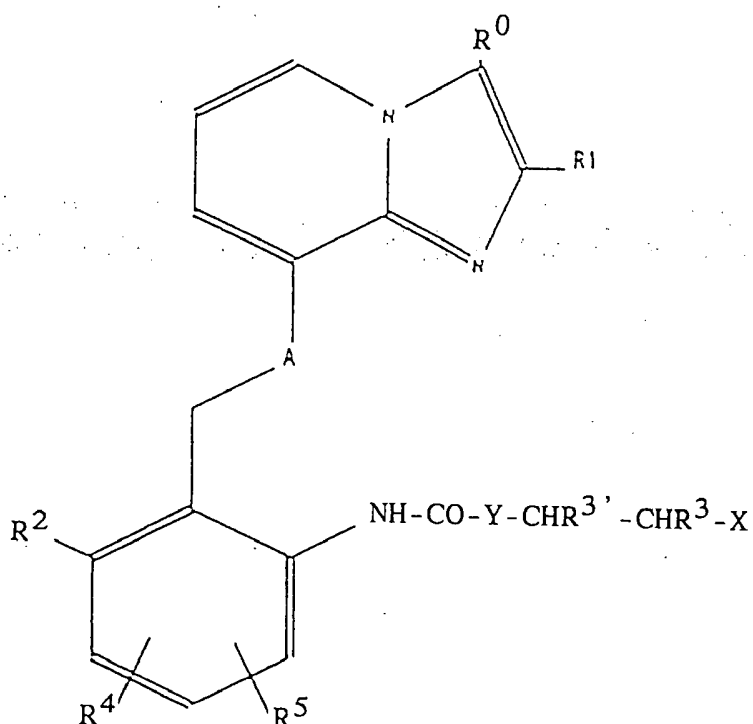
a) na prípravu zlúčenín vzorca (I), v ktorých R^0 je hydroxymetyl, redukovanie zlúčenín so vzorcom (II)



(II)

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^5 , A a Y majú významy uvedené v nároku 1, alebo

b) cyklizované zlúčeniny vzorca (III)



kde R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , A a Y majú význam uvedený v nároku 1 a X je vhodná východisková skupina, s odstránením HX ,

a ak je to požadované, následnú premenu zlúčenín (I) získaných v ich soliach, alebo ak je to požadované, následné uvoľnenie zlúčenín (I) zo získaných solí zlúčenín (I).

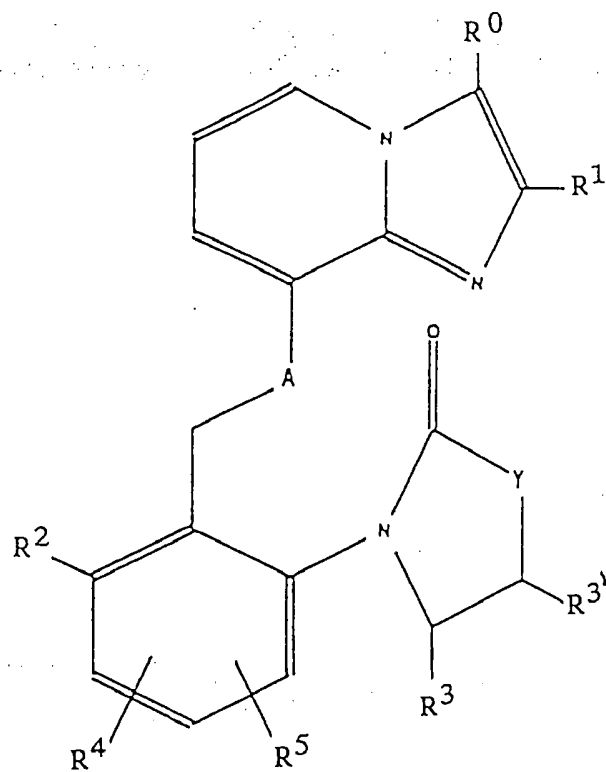
7. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 a/alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ spolu so zvyčajnými farmaceutickými pomocnými látkami a/alebo vehikulami.

8. Použite zlúčeniny podľa nároku 1 a jej farmaceuticky prijateľných solí na prevenciu a liečenie gastrointestinálnych chorôb.

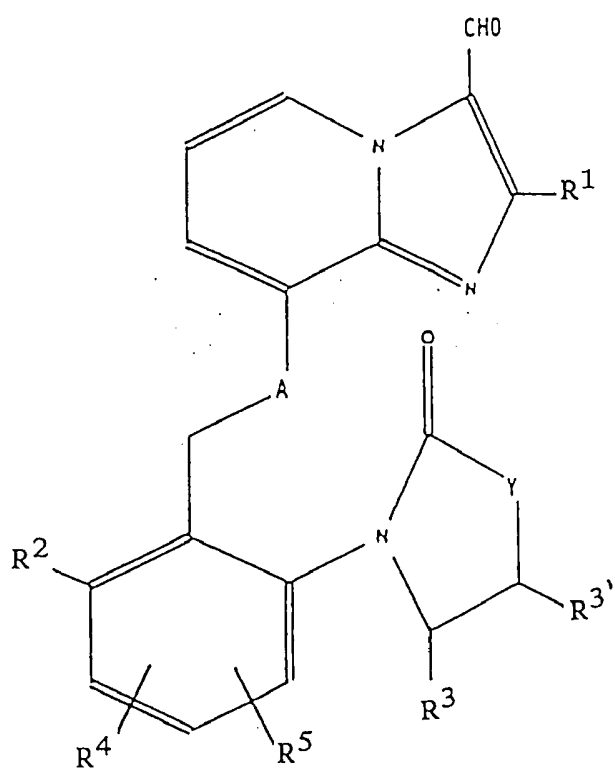
9. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 a ich farmaceuticky prijateľných solí na výrobu liečiv na prevenciu a liečenie gastrointestinálnych chorôb.

Prehľad vzorcov

list 1

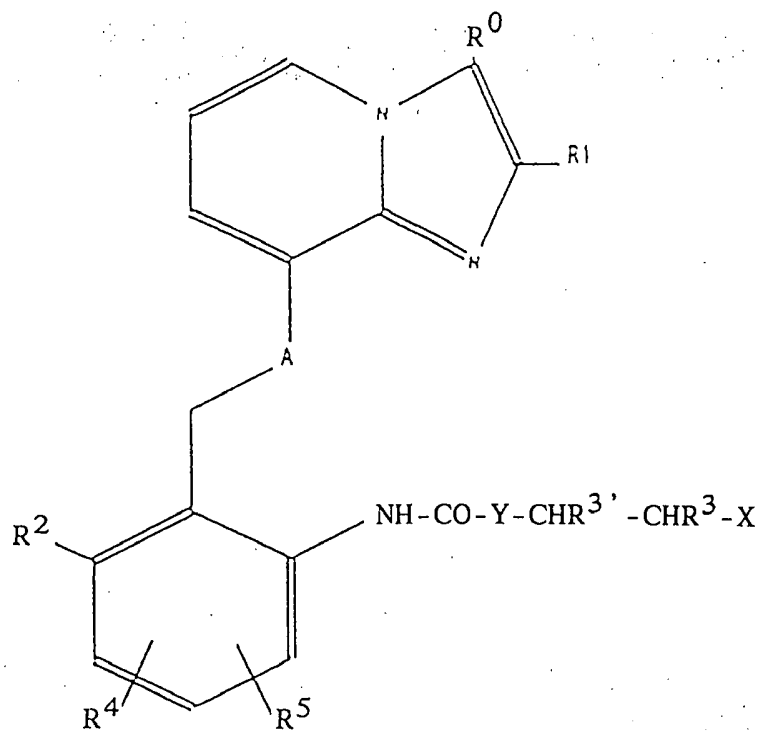


(I)

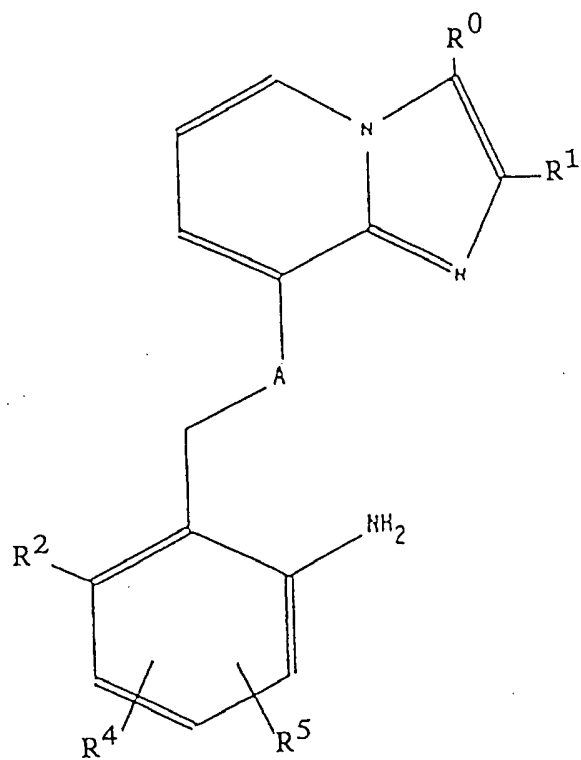


(II)

Prehľad vzorcov
list 2



(III)



(IV)