

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.05.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.05.2001 14.08.2001
19.12.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01112226 2001/10139825
2001/10162319**

(33) Země priority: **EP DE DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:

(Věstník č: 5/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/005266**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/094832**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3473

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C 07 D 487/04

C 07 D 403/12

A 61 K 31/505

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

ALTANA RHARMA AG, Konstanz, DE

(72) Původce:

Grundler Gerhard, Konstanz, DE

Zimmermann Peter, Konstanz, DE

Chiesa Vittoria, Konstanz, DE

Postius Stefan, Konstanz, DE

Hanauer Guido, Konstanz, DE

Opferkuch Wolfgang, Bochum, DE

(74) Zástupce:

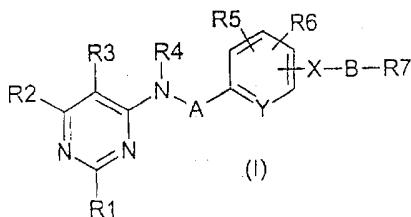
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Benzylaminopyrimidiny

(57) Anotace:

Benzylaminopyrimidinové sloučeniny vzorce I, jsou vhodné pro kontrolu bakterie *Helicobacter*.



13.02.04
2003-3473

Benzylaminopyrimidiny

Oblast techniky

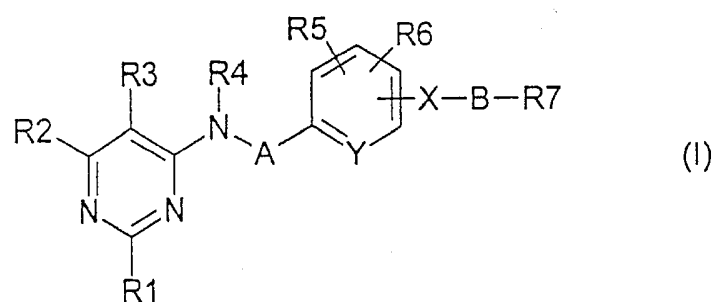
Vynález se týká sloučenin, které jsou určeny pro použití ve farmaceutickém průmyslu jako účinné látky pro výrobu léčiv.

Dosavadní stav techniky

Mezinárodní patentová přihláška WO 96/16656 popisuje sloučeniny obecného vzorce A-X-R, kde A může být spojený imidazolylový radikál a R může být nearomatický uhlovodíkový radikál. Evropská patentová přihláška EP 632040 dále popisuje spojené imidazoly, které jako substituent B mají 5- nebo 6-členný spojený nebo nespojený nesubstituovaný heterocykl. Mezinárodní patentová přihláška WO 98/28299 popisuje imidazopyridaziny, vázané pomocí specifického můstku v poloze 4 na pyridinový kruh, substituovaný v poloze 2. Mezinárodní patentová přihláška WO 99/61439 popisuje pyridylmethylaminopyrimidiny, substituované speciálním způsobem v poloze 4. Mezinárodní patentové přihlášky WO 01/34573 a WO 01/34578 popisují sloučeniny, obsahující primárně na jedné straně S-substituované thiofenoly s radikálem benzimidazol-2-yl-thiomethyl v poloze 3 nebo na druhé straně S- nebo O-substituované thiofenoly a pyridinthioly nebo fenoly a pyridinoly s radikálem N-heterocyklylmethyl v poloze 3. Všechny sloučeniny specifikované ve výše uvedených dokumentech jsou vhodné pro kontrolu bakterie *Helicobacter*.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje sloučeniny vzorce (I),



kde

- R1 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R2 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R3 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R4 je vodík nebo 1-4C-alkyl,
- R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,
- R6 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy nebo halogen,
- R7 je cyklický nebo bicyklický radikál, který je substituován skupinou nitro a R8 a R10, a je zvolen za skupiny, sestávající z imidazolu, imidazopyridazinu a imidazopyridinu,
- A je 1-7C-alkylen,
- B je vazba nebo 1-7C-alkylen,
- X je O (kyslík), N-1-4C-alkyl, NH nebo S(O)_n a
- Y je CH nebo CR₈,

kde

- R8 je hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,
- R9 je vodík, 1-4C-alkyl, halogen, nitro, hydroxy-1-4-alkyl nebo 1-4C-alkyl-karbonyloxy-1-4C-alkyl,

R10 je vodík, 1-4C-alkyl nebo nitro a

n je 0, 1 nebo 2,

a jejich soli.

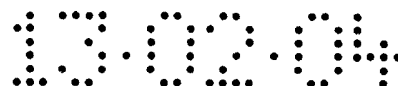
1-4C-Alkyl znamená přímé, rozvětvené nebo cyklické alkylové radikály, které mají 1 až 4 atomy uhlíku. Příklady, které se mohou uvést, zahrnují radikály butyl, isobutyl, sek.-butyl, terc.-butyl, cyklobutyl, propyl, isopropyl, cyklopropyl, cyklopropylmethyl, ethyl a methyl.

Halogen pro účely předkládaného vynálezu je brom, chlor a fluor.

1-4C-Alkoxy znamená radikál, který navíc kromě atomu kyslíku obsahuje některý z výše uvedených radikálů 1-4C-alkyl. Příklady, které se mohou uvést, zahrnují radikály cyklopropylmethoxy, methoxy a ethoxy.

Zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy znamená radikál 1-4C-alkoxy, kde všechny nebo více než polovina atomů vodíku byly nahrazeny atomy fluoru. Příklady, které se mohou uvést, zahrnují radikály 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy, perfluoroethoxy, 1,2,2-trifluoroethoxy, zvláště 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, trifluoromethoxy a zvláště difluoromethoxy.

1-7C-Alkylen znamená přímé nebo rozvětvené 1-7C-alkylenové radikály, jejichž příkladem jsou radikály methylen ($-\text{CH}_2-$), ethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), trimethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), tetramethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,2-dimethylethylen [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$], 1,1-dimethylethylen [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$], 2,2-dimethylethylen [$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$], isopropyliden [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$], 1-methylethylen [$\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$], pentamethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), hexamethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) a heptamethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).



Hydroxy-1-4C-alkyl znamená výše uvedené radikály 1-4C-alkyl, substituované hydroxylovou skupinou. Příklady, které se mohou uvést, zahrnují radikály 2-hydroxyethyl a 3-hydroxypropyl a zvláště radikál hydroxymethyl.

Radikály 1-4C-alkylkarbonyloxy obsahují navíc kromě atomu kyslíku některý z výše uvedených radikálů 1-4C-alkylkarbonyl. Příkladem, který se může uvést, je radikál acetoxý ($\text{CH}_3\text{CO-O-}$).

1-4C-Alkylkarbonyloxy-1-4C-alkyl znamená některý z výše uvedených radikálů 1-4C-alkyl, substituovaný některým z výše uvedených radikálů 1-4C-alkylkarbonyloxy. Příkladem, který se může uvést, je radikál acetoxymethyl ($\text{CH}_3\text{CO-O-CH}_2\text{-}$).

Příkladem radikálů ve významu R7 může být radikál 2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl, radikál 2-methyl-4-nitroimidazol-1-yl, radikál 5-bromo-2-methyl-4-nitroimidazol-1-yl, radikál 4-nitroimidazol-1-yl, radikál 2-methyl-4,5-dinitroimidazol-1-yl, radikál 2,4-dinitroimidazol-1-yl, radikál 2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol-1-yl, radikál 2-acetoxymethyl-5-nitroimidazol-1-yl, radikál 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl, 2-methyl-3-nitroimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl, radikál 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl a radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl.

Vhodné soli sloučenin vzorce (I) zahrnují v závislosti na substituci všechny adiční soli s kyselinami nebo všechny soli s bazemi. Zvláštní význam mohou mít farmakologicky přijatelné soli organických a anorganických kyselin a bazí, které jsou obvykle používány ve farmacii. Vhodné soli tohoto druhu zahrnují na jedné straně ve vodě rozpustné a ve vodě nerozpustné adiční soli s kyselinami, jako jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina citronová, kyselina D-glukonová, kyselina benzoová, kyselina 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, kyselina máselná, kyselina sulfosalicylová, kyselina maleinová, kyselina laurová, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina oxalová, kyselina vinná, kyselina embonová, kyselina stearová, kyselina toluensulfonová, kyselina methansulfonová nebo kyselina 3-

hydroxy-2-naftoová, kyseliny pro přípravu solí, které se používají v ekvimolárních poměrech nebo v poměrech, které se odchyľují od ekvimolarity, v závislosti na tom, zda je příslušná kyselina jednosytná nebo vícesytná, nebo na konkrétně požadované soli.

Na druhé straně jsou také vhodné soli s bazemi. Příklady solí s bazemi, které se mohou uvést, zahrnují soli alkalických kovů (lithia, sodíku, draslíku) nebo soli vápníku, hliníku, hořčíku, titanu, amonia, megluminu nebo guanidinia, přičemž příprava soli se také provede za použití bazí v ekvimolárních poměrech nebo v poměrech, které se odchyľují od ekvimolarity.

Farmakologicky nepřijatelné soli, které se mohou zpočátku získat, například během přípravy sloučenin podle vynálezu v průmyslovém měřítku jako procesní produkty, se převedou na farmakologicky přijatelné soli způsoby, které jsou známé odborníkovi v oboru.

Odborníkovi v oboru je zřejmě, že sloučeniny podle vynálezu a jejich soli, pokud se izolují například v krystalické formě, mohou obsahovat různá množství rozpouštědel. Vynález proto dále zahrnuje všechny solváty a zvláště hydráty sloučenin vzorce (I) a také všechny solváty a zvláště hydráty solí sloučenin vzorce (I).

Výhodné sloučeniny jsou sloučeniny vzorce (I),

kde

- R1 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R2 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R3 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R4 je vodík nebo 1-4C-alkyl,
- R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

- R6 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy nebo halogen,
- R7 je cyklický nebo bicyklický radikál, který je substituovaný skupinou nitro a R8 a R9, a je zvolen ze skupiny, sestávající z imidazolu, imidazopyridinu a imidazopyridinu,
- A je 1-7C-alkylen,
- B je vazba nebo 1-4C-alkylen,
- X je O (kyslík), N-1-4C-alkyl, NH nebo $S(O)_n$ a
- Y je CH nebo CR₈,

kde

- R8 je hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,
- R9 je vodík, 1-4C-alkyl, halogen, nitro, hydroxy-1-4C-alkyl nebo 1-4C-alkyl-karbonyloxy-1-4C-alkyl,
- R10 je vodík, 1-4C-alkyl nebo nitro a
- n je 0, 1 nebo 2,

a jejich soli, s výjimkou těch sloučenin, kde X je $S(O)_n$, pokud současně B je vazba a A je 1-7C-alkylen a radikály -A-NR₄-(R₁)(R₂)(R₃)-pyrimidin-4-yl a -X-B-R₇ jsou vzájemně v poloze 3 (poloha meta).

Zvláště výhodné sloučeniny jsou sloučeniny vzorce (I),

kde

- R1 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R2 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R3 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R4 je vodík nebo 1-4C-alkyl,
- R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

- R6 vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy nebo halogen,
- R7 je cyklický nebocyklický radikál, který je substituován skupinou nitro a R9 a R10, a je zvolen ze skupiny, sestávající z imidazolu, imidazopyridazinu a imidazopyridinu,
- A je 1-7C-alkylen,
- B je vazba nebo 1-7C-alkylen,
- X je O (kyslík) a
- Y je CH nebo CR₈,
- kde
- R8 je hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluorofenyl nebo halogen,
- R9 je vodík, 1-4C-alkyl, halogen, nitro, hydroxy-1-4C-alkyl nebo 1-4C-alkyl-karbonyloxy-1-4C-alkyl a
- R10 je vodík, 1-4C-alkyl nebo nitro,
- a jejich soli.

Sloučeniny podle vynálezu, na které se klade důraz, jsou sloučeniny vzorce (I), kde

- R1 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R2 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R3 je vodík nebo halogen,
- R4 je vodík nebo 1-4C-alkyl,
- R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,
- R6 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,
- R7 je cyklický nebocyklický radikál, který je substituován skupinou nitro a R9 a R10, a je zvolen ze skupiny, sestávající z imidazolu a imidazopyridazinu,

A je methylen,

B je vazba nebo 1-4C-alkylen,

X je O (kyslík), NH nebo $S(O)_n$ a

Y je CH nebo CR_8 ,

kde

R₈ je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R₉ je vodík,

R₁₀ je vodík,

n je 0,

a jejich soli.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu, na které se klade důraz, jsou sloučeniny vzorce (I), kde

R₁ je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R₂ je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R₃ je vodík nebo halogen,

R₄ je vodík nebo 1-4C-alkyl,

R₅ je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R₆ je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,

R₇ je cyklický nebo bicyklický radikál, který je substituován skupinou nitro a R₉ a R₁₀, a zvolen ze skupiny, sestávající z imidazolu a imidazopyridazinu,

A je methylen,

B je vazba nebo 1-4C-alkylen,

X je O (kyslík), NH nebo $S(O)_n$ a

Y je CH nebo CR_8 ,

kde

R8 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R9 je vodík,

R10 je vodík,

n je 0,

a jejich soli, s výjimkou těch sloučenin, kde X je $S(O)_n$, pokud současně B je vazba a radikály -A-NR₄-(R₁)(R₂)(R₃)-pyrimidin-4-yl a -X-B-R₇ jsou vzájemně v poloze 3 (poloha meta).

Zvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu, na které se klade důraz, jsou sloučeniny vzorce (I), kde

R1 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R2 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R3 je vodík nebo halogen,

R4 je vodík nebo 1-4C-alkyl,

R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R6 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,

R7 je cyklický nebo bicyklický radikál, který je substituován skupinou nitro a R₉ a R₁₀, a je zvolen ze skupiny, sestávající z imidazolu a imidazopyridzinu,

A je methylen,

B je vazba nebo 1-4C-alkylen,

X je O (kyslík) a

Y je CH nebo CR₈,

kde

R8 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R9 je vodík a

R10 je vodík,

a jejich soli.

Provedením sloučenin (provedení a), na které se klade důraz, jsou sloučeniny vzorce (I), kde B je vazba a R7 je imidazopyridazinový radikál, substituovaný skupinou nitro a radikály R8 a R9.

Výhodné sloučeniny provedení (a) jsou sloučeniny, kde X je O (kyslík) nebo NH.

Dalším provedením sloučenin (provedení b), na které se klade důraz, jsou sloučeniny vzorce (I), kde B je ethylenový radikál a R7 je imidazolový radikál, substituovaný skupinou nitro a radikály R8 a R9.

Sloučeniny podle vynálezu, na které se klade zvláštní důraz, jsou sloučeniny vzorce (I), kde

R1 je vodík nebo methyl,

R2 je vodík nebo methyl,

R3 je vodík nebo chlor,

R4 je vodík nebo methyl,

R5 je vodík nebo 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R6 vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,

R7 je radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl nebo radikál 2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl,

A je methylen,

B je vazba nebo 1-2C-alkylen,

X je O (kyslík), NH nebo S a

Y je CH,

a jejich soli.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu, na které se klade zvláštní důraz, jsou sloučeniny vzorce (I), kde

R1 je vodík nebo methyl,

R2 je vodík nebo methyl,

R3 je vodík nebo chlor,

R4 je vodík nebo methyl,

R5 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R6 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,

R7 je radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl nebo radikál 2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl,

A je methylen,

B je vazba nebo 1-2C-alkylen,

X je O (kyslík), NH nebo S a

Y je CH,

a jejich soli, s výjimkou těch sloučenin, kde X je S, pokud současně B je vazba a radikály -A-NR⁴-(R¹)(R²)(R³)-pyrimidin-4-yl a -X-B-R⁷ jsou vzájemně v poloze 3 (poloha meta).

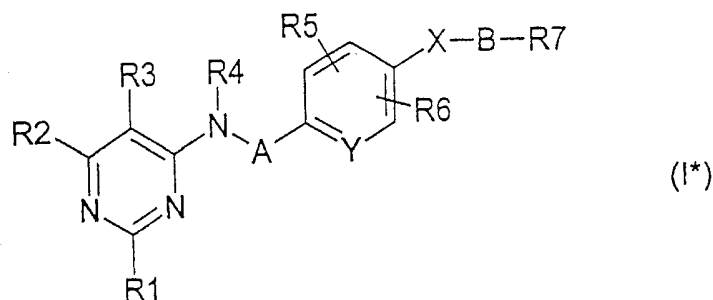
Zvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu, na které se klade důraz, jsou sloučeniny vzorce (I), kde

R1 je vodík nebo methyl,

R2 je vodík nebo methyl,

- R3 je vodík nebo chlor,
 R4 je vodík nebo methyl,
 R5 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,
 R6 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,
 R7 je radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl nebo radikál 2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl,
 A je methylen,
 B je vazba nebo 1-2C-alkylen,
 X je O (kyslík) a
 Y je CH,
 a jejich soli.

Výhodné sloučeniny provedení (a) jsou sloučeniny vzorce (I*),



kde

- R1 je vodík nebo methyl,
 R2 je vodík nebo methyl,
 R3 je vodík nebo chlor,
 R4 je vodík nebo methyl,
 R5 je vodík, hydroxyl, methyl, methoxy, ethoxy, cyklopropylmethoxy, isobutoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethyl nebo chlor,

- R6 je vodík, methyl, methoxy nebo chlor,
R7 je radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl,
A je methylen,
B je vazba,
X je O (kyslík), NH nebo S a
Y je CH,

a jejich soli.

Výhodné sloučeniny provedení (b) jsou sloučeniny vzorce (I*), kde

- R1 je vodík nebo methyl,
R2 je vodík nebo methyl,
R3 je vodík nebo chlor,
R4 je vodík nebo methyl,
R5 je vodík, hydroxyl, methyl, methoxy, ethoxy, cyklopropylmethoxy, isobutoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethyl nebo chlor,
R6 je vodík, methyl, methoxy nebo chlor,
R7 je radikál 2-methyl-5-nitroimidazo-1-yl,
A je methylen,
B je ethylen,
X je O (kyslík), NH nebo S a
Y je CH,

a jejich soli.

Zvláště výhodné sloučeniny provedení (a) jsou sloučeniny vzorce (I*), kde

R1 je methyl,

R2 je methyl,

R3 je chlor,

R4 je vodík,

R5 je vodík,

R6 je vodík,

R7 je radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl,

A je methylen,

B je vazba,

X je O (kyslík) a

Y je CH,

a jejich soli.

Zvláště výhodné sloučeniny provedení (b) jsou sloučeniny vzorce (I*), kde

R1 je methyl,

R2 je methyl,

R3 je chlor,

R4 je vodík,

R5 je vodík,

R6 je vodík,

R7 je radikál 2-methyl-5-nitroimidazo-1-yl,

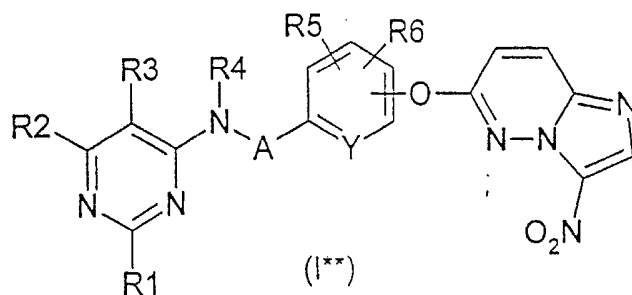
A je methylen,

B je ethylen,

X je O (kyslík) a

Y je CH,
a jejich soli.

Aspekt podle vynálezu, na který se klade zvláštní důraz, zahrnuje sloučeniny vzorce (I), označené vzorcem (I**),



kde

R1 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R2 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R3 je vodík nebo halogen,

R4 je vodík nebo 1-4C-alkyl,

R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R6 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,

A je methylen,

Y je CH nebo CR8,

kde

R8 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

a jejich soli.

Sloučeniny podle vynálezu vzorce (I**), na které se klade důraz, jsou sloučeniny, kde

- R1 je vodík nebo methyl,
 - R2 je vodík nebo methyl,
 - R3 je vodík nebo chlor,
 - R4 je vodík nebo methyl,
 - R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy nebo halogen,
 - R6 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,
 - A je methylen a
 - Y je CH,
- a jejich soli.

Sloučeniny podle vynálezu vzorce (I**), na které se klade zvláštní důraz, jsou sloučeniny, kde

- R1 je methyl,
 - R2 je methyl,
 - R3 je chlor,
 - R4 je vodík,
 - R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy nebo halogen,
 - R6 je vodík nebo 1-4C-alkoxy,
 - A je methylen a
 - Y je CH,
- a jejich soli.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu vzorce (I**), na které se klade důraz, jsou sloučeniny, kde

R1 je methyl,

R2 je methyl,

R3 je chlor,

R4 je vodík,

R5 je vodík, hydroxyl, methyl, methoxy, ethoxy, isobutoxy (2-methyl-1-propoxy), cyklopropylmethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, difluoromethoxy, fluor, chlor nebo brom,

R6 je vodík nebo methoxy,

A je methylen a

Y je CH,

a jejich soli.

Sloučeniny podle vynálezu vzorce (I**), které se mohou uvést jako příklad, jsou sloučeniny:

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[2-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[4-methoxy-2-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-ethoxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[5-bromo-3-methoxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[5-chloro-3-methoxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3,4-dimethoxy-5-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[2-fluoro-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-oxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-fluoro-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-oxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-methyl-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-oxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3,5-dimethoxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin,

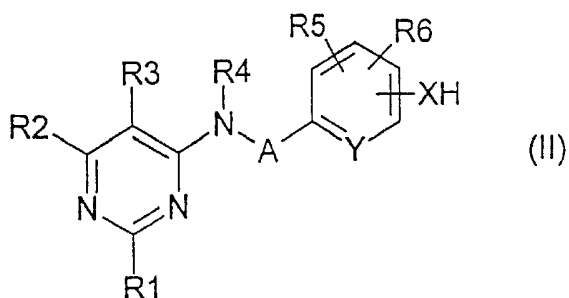
(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-(2-methylpropoxy)-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)-benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-hydroxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin,

(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[4-hydroxy-3-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin,

a soli těchto sloučenin.

Sloučeniny vzorce (I) podle vynálezu se mohou syntetizovat různými způsoby. V principu se sloučeniny vzorce (I) mohou připravit obvyklým způsobem tak, že se provede reakce sloučenin vzorce (II) se sloučeninami vzorce (III) (kde L je odštěpitelná skupina, například atom halogenu, zvláště chloru, nebo skupina mesyloxy).



Reakce sloučenin vzorce (II) se sloučeninami vzorce (III) se uskuteční například způsobem popsaným v příkladech, výhodně v inertních, bezvodých rozpouštědlech (jako je například dimethylformamid) za přítomnosti organické nebo výhodně anorganické pomocné baze (jako je například uhličitán draselný).

Sloučeniny vzorce (II) a (III) jsou známé nebo se mohou připravit způsobem popsaným v příkladech níže pod výchozími sloučeninami nebo analogickým způsobem z odpovídajících známých sloučenin obvyklým způsobem za použití běžných technologických kroků.

Příklady, uvedené níže, objasňují vynález, aniž by omezily jeho rozsah. Sloučeniny podle vynálezu a výchozí sloučeniny se mohou připravit způsobem, který je analogický ke způsobu, popsanému v příkladech. Zkratky m.p. znamená teplotu tání, conc. znamená „koncentrovaný“, h znamená hodiny a min znamená minuty. Sloučeniny nazvané jako konečné produkty a soli těchto sloučenin jsou zvláště výhodným předmětem vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Konečné produkty

1. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin

Směs 8,0 g (30 mmol) 4-[(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]fenolu, 6,0 g (30 mmol) 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazinu a 20,7 g (150 mmol) uhličitanu draselného ve 150 ml bezvodého dimethylformamidu se zahřívá při teplotě 80 °C 1 hodinu za silného míchání. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs nalije do vody (1 l) a extrahuje ethylacetátem (3 x 500 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (500 ml), suší nad síranem sodným a zkoncentrují. Vzniklá béžová pevná látka (12,5 g) se čistí chromatograficky na silikagelu (mobilní fáze: toluen/acetone = 2:1). Frakce se hodnotou $R_f = 0,4$ se spojí a zkoncentrují. Zbytek se suspenduje ve 100 ml methanolu a suspenze se míchá 30 minut. Po filtraci se tato operace opakuje. Po sušení ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C se izoluje 7,8 g (61 %) titulní sloučeniny ve formě téměř bílého prášku. Teplota tání: 203 °C.

2. 5-Chloro-2,6-dimethyl-4-[4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-benzylamino]pyrimidin-1-ium methansulfonát

V 90 ml vroucího acetonu se rozpustí 1,0 g (2,30 mmol) (5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-benzyl]aminu (z příkladu 1) a přidá se 230 mg (2,36 mmol) 90% silné kyseliny methansulfonové. Po pomalém ochlazení na pokojovou teplotu se směs míchá 30 minut při teplotě 4 °C. Po filtraci, promytí sraženiny studeným acetonem a sušení při teplotě 40 °C ve vakuové sušárně se izoluje 0,88 g (73 %) titulní sloučeniny ve formě bezbarvého krystalizátu. Teplota tání: 208 °C.

3. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu 1, se provede reakce 7,9 g (30 mmol) 3-[(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]fenolu (z příkladu B2), 6,08 g (30 mmol) 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazinu a 20,9 g (150 mmol) uhličitanu draselného v 125 ml dimethylformamidu. Po chromatografii na silikagelu (mobilní fáze: gradient toluen/dioxan 5:1 až 2:1) a krystalizaci ze směsi methylenchlorid/methanol a extrakci mícháním z diisopropyletheru se izoluje 10,95 g (85 %) titulní sloučeniny ve formě světle béžové pevné látky. Teplota tání: 222-223 °C.

4. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-methoxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu 1, se provede reakce 1,25 g (4,25 mmol) 4-[(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-methoxyfenolu (z příkladu B3), 0,86 g (4,25 mmol) 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazinu a 3,0 g (21,25 mmol) uhličitanu draselného ve 25 ml dimethylformamidu. Po chromatografii na silikagelu (mobilní fáze: gradient toluen/dioxan 5:1 až 2:1) a krystalizaci ze směsi methylenchlorid/methanol se izoluje 1,24 g (64 %) titulní sloučeniny ve formě světle béžové pevné látky. Teplota tání: 229 - 232 °C.

5. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[4-methoxy-3-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu 1, se provede reakce 1,5 g (5,1 mmol) 5-[(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-methoxyfenolu (z příkladu B4), 1,03 g (5,1 mmol) 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazinu a 3,56 g (25,5 mmol) uhličitanu draselného ve 25 ml dimethylformamidu. Po krystalizaci surového produktu z isopropanolu se izoluje 1,68 g (72 %) titulní sloučeniny ve formě světle béžové pevné látky. Teplota tání: 273 - 274 °C.

6. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-cyklopropylmethoxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu 1, se provede reakce 540 mg (1,6 mmol) 4-[(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-cyklopropylmethoxyfenolu (z příkladu B5), 321 mg (1,6 mmol) 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazinu a 450 mg (3,2 mmol) uhličitanu draselného v 10 ml dimethylformamidu. Po krystalizaci surového produktu z methanolu se izoluje 620 mg (78 %) titulní sloučeniny ve formě béžové pevné látky. Teplota tání: 178 - 180 °C.

7. [3-Cyklopropylmethoxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-benzyl]-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu 1, se provede reakce 1,5 g (4,7 mmol) 2-cyklopropylmethoxy-4-[(2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]fenolu (z příkladu B6), 840 mg (4,2 mmol) 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazinu a 3,2 g (23,5 mmol) uhličitanu draselného ve 25 ml dimethylformamidu. Po chromatografii na silikagelu (mobilní fáze: směs toluen/dioxan/čpavek = 2:1:0,05) a následné krystalizaci z methanolu se izoluje 420 mg (20 %) titulní sloučeniny ve formě béžové pevné látky. Teplota tání: 113 - 118 °C.

8. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-(1,1-difluoromethoxy)-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu 1, se provede reakce 2,0 g (6 mmol) 4-[(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-(1,1-difluoromethoxy)fenolu (z příkladu B7), 1,22 g (6 mmol) 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazinu a 4,2 g (30 mmol) uhličitanu draselného ve 30 ml dimethylformamidu. Po krystalizaci z methanolu se izoluje 1,97 g (67 %) titulní sloučeniny ve formě béžové pevné látky. Teplota tání: 191 - 193,5 °C

Analogicky ke způsobu, popsanému pro výše uvedené příklady, se také připraví následující sloučeniny.

9. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-methyl-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)-benzyl]amin (teplota tání: 183 - 185 °C)
10. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-fluoro-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)-benzyl]amin (teplota tání: 193 - 196 °C)
11. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[2-fluoro-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin (teplota tání: 147 - 149 °C)
12. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyl]amin (teplota tání: 185 - 188 °C)
13. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[3-methoxy-5-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin (teplota tání: 198 - 199 °C)
14. 3-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-5-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)fenol (teplota tání: 263 °C)
15. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[2-fluoro-5-(3-nitroimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yloxy)-benzyl]amin (teplota tání: 166 - 167 °C)
16. [3-Bromo-5-methoxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl](5-chloro-2,6-dimethylopyrimidin-4-yl)amin (teplota tání: 230 - 234 °C)

17. (5-Chloro-pyrimidin-4-yl)-[4-(3-nitro-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-benzyl]amin

Do roztoku 0,85 g (3,6 mmol) 4-[(5-chloro-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-fenolu (z příkladu A14) a 2,5 g (18 mmol) uhličitanu draselného v 10 ml suchého N,N-dimethylformamidu se přidá 0,18 g (3,6 mmol) 6-chloro-3-nitro-imidazo[1,2-b]-pyridazinu a reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě 80 °C. Teplota pomalu klesne na pokojovou teplotu a směs se nalije do vody (100 ml). Sraženina se zfiltruje a čistí silikagelovou chromatografií (toluen/dioxan = 2:1) za vzniku 1,1 g (76 %) titulní sloučeniny ve formě béžového prášku o teplotě tání 185 °C.

18. (5-Chloro-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-[4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-5-hydroxybenzyl]amin

Do roztoku 0,48 g (1,0 mmol) [3-allyloxy-4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-benzyl]-(5-chloro-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-aminu (z příkladu A15) v 15 ml suchého toluenu se přidá 0,14 g (1,0 mmol) dimedonu a katalytické množství tetrakis-(trifenyfosfin)paladia (0) (12 mg). Reakční směs se refluxuje pod dusíkem 1 hodinu a potom se ochladí na pokojovou teplotu. Roztok se nalije do vody (100 ml), extrahuje ethylacetátem (4 x 100 ml) a spojené organické vrstvy se suší síranem hořečnatým a zkoncentrují ve vakuu. Zbytek krystalizuje z petroleumetheru za vzniku 0,44 g (50 %) titulní sloučeniny ve formě béžového prášku o teplotě tání > 114 °C.

Výchozí sloučeniny

A1. (4-Benzyloxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin hydrochlorid

Roztok 73,4 g (0,465 mol) 4-amino-5-chloro-2,6-dimethylpyrimidinu v 370 ml bezvodého N-methylpyrrolidonu se při pokojové teplotě 45 minut přidává po kapkách pod atmosférou dusíku do suspenze 19,5 g (0,49 mol) hydridu sodného (60%

suspenze v kapalném parafinu) v 80 ml bezvodého N-methylpyrrolidonu. Směs se míchá 1 hodinu při pokojové teplotě a potom se ochladí na teplotu 4 °C. Potom se po kapkách přidává roztok 111,0 g (0,465 mol) 4-benzyloxybenzylchloridu v bezvodém N-methylpyrrolidonu za silného míchání, přičemž vnitřní teplota nevystoupí výše než 5 °C (asi 1 hodinu). Potom se směs zahřeje na pokojovou teplotu a míchá 1 hodinu. Roztok se následně nalije do 4 l vody a extrahuje ethylacetátem (3 x 1 l). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (2 l), suší nad síranem sodným a zkoncentrují. Olej 180 g), který vzniká, se rozpustí ve 400 ml isopropanolu a smíchá se po kapkách za míchání se 100 ml nasycené etherové kyseliny chlorovodíkové. Potom se dále přidá ethylacetát a směs se míchá při pokojové teplotě 1 hodinu do úplného vysrážení hydrochloridu. Sraženina se zfiltruje, promyje ethylacetátem (500 ml) a suší ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Izoluje se titulní sloučenina ve formě běžové pevné látky. Teplota tání: 227 °C.

A2. (3-Benzyloxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu A1, se provede reakce 19,3 g (0,12 mol) 4-amino-5-chloro-2,6-dimethylpyrimidinu, 28,3 g (0,12 mol) 3-benzyloxybenzylchloridu a 5,2 g (0,13 mol) hydridu sodného (60% suspenze v kapalném parafinu) celkem v 170 ml N-methylpyrrolidonu. Po chromatografii na silikagelu (mobilní fáze: toluen/dioxan = 20:1) se izoluje titulní sloučenina ve formě amorfní pevné látky.

Výtěžek: 23,8 g (56 % teoretického výtěžku)

¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ ppm): 7,4-7,1 (m, 6H), 7,0-6,8 (m, 3H), 5,56 (tb, NH), 5,05 (s, 2H), 4,67 (d, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

A3. (4-Benzyloxy-3-methoxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu A1, se provede reakce 3,67 g (22,8 mmol) 4-amino-5-chloro-2,6-dimethylpyrimidinu, 6,0 g (22,8 mmol) 4-benzyloxy-3-methoxybenzylchloridu a 0,91 g (23 mmol) hydridu sodného (60% suspenze v kapalném parafinu) celkem ve 190 ml N-methylpyrrolidonu. Po chromatografii na

silikagelu (mobilní fáze: toluen/dioxan = 10:1) a krystalizaci z petroleumetheru se izoluje titulní sloučenina ve formě světle béžové pevné látky.

Výtěžek: 3,42 g (39 % teoretického výtěžku)

Teplota tání: 101 - 105 °C

A4. (3-Benzyloxy-4-methoxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu A1 se provede reakce 6,11 g (38 mmol) 4-amino-5-chloro-2,6-dimethylpyrimidinu, 10,5 g (40 mmol) 3-benzyloxy-4-methoxybenzylchloridu a 1,52 g (38 mmol) hydridu sodného (60% suspenze v kapalném parafinu) celkem ve 225 ml N-methylpyrrolidonu. Po chromatografii na silikagelu (mobilní fáze: toluen/dioxan = 10:1) a krystalizaci z petroleumetheru se izoluje titulní sloučenina ve formě béžové pevné látky.

Výtěžek: 5,2 g (36 % teoretického výtěžku)

Teplota tání: 111 - 117 °C

A5. (4-Benzyloxy-3-cyklopropylmethoxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin

Suspenze 3,0 g (19 mmol) 4-amino-5-chloro-2,6-dimethylpyrimidinu a 2,4 g (20,9 mmol) terc.-butoxidu draselného v 15 ml terc.-butanolu se míchá při pokojové teplotě pod dusíkovou atmosférou 2 hodiny a potom se zahřeje na teplotu 60 °C. Potom se po kapkách přidá roztok 5,75 g (19 mmol) 4-benzyloxy-3-cyklopropylmethoxybenzylchloridu v 15 ml toluenu a směs se míchá 1 hodinu při teplotě 60 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs nalije do vody (100 ml) a extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty se potom promyjí postupně 2N kyselinou octovou (2 x 30 ml), vodou (30 ml) a hydrogenuhličitanem sodným (30 ml), suší nad síranem hořečnatým a zkoncentrují. Po krystalizaci zbytku z diisopropyletheru se izoluje 5,8 g (72 %) titulní sloučeniny ve formě světle béžové pevné látky.

Teplota tání: 137 - 138 °C

A6. [4-Benzyloxy-3-(1,1-difluoromethoxy)benzyl](5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu A5, se provede reakce 3,6 g (22,7 mmol) 4-amino-5-chloro-2,6-dimethylpyrimidinu, 2,8 g (25 mmol) terc.-butoxidu sodného a 6,8 g (22,7 mmol) 4-benzyloxy-3-(1,1-difluoromethoxy)benzylchloridu v 15 ml terc.-butanolu a 15 ml toluenu a produkt se zpracuje. Po chromatografii na silikagelu (mobilní fáze: toluen/dioxan = 5:1) se získá titulní sloučenina ve formě viskozního bezbarvého oleje.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 δ ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,58 (t, 1H, $J = 80$ Hz), 5,58 (tb, NH), 5,13 (s, 2H), 4,63 (d, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu A5, se připraví následující sloučeniny.

A7. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)(4-methoxy-3-methylbenzyl)amin
(teplota tání: 85-88 °C)

A8. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)(3-fluoro-4-methoxybenzyl)amin
(teplota tání: 125-126 °C)

A9. [4-Benzyloxy-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyl](5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin (teplota tání: 82-84 °C)

A10. [Benzyloxy-3-bromo-5-methoxybenzyl](5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin

^1H NMR (CDCl_3 δ ppm): 7,55-7,5 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,59 (t, NH), 5,01 (s, 2H), 4,62 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

A11 (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)(3,5-dimethoxybenzyl)amin

¹H NMR (CDCl₃ δ ppm): 6,5 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,55 (t, NH), 4,65 (d, 2H), 3,80 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

A12 (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)(2-fluoro-4-methoxybenzyl)amin

¹H NMR (CDCl₃ δ ppm): 7,3 (t, 1H), 6,7-6,5 (m, 2H), 5,58 (t, NH), 4,68 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

A13. (5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)(2-fluoro-5-methoxybenzyl)amin

¹H NMR (CDCl₃ δ ppm): 7,1-6,9 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 5,6 (t, NH), 4,72 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

A14. 4-[(5-Chloro-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-fenol

Roztok 0,8 g (2,4 mmol) (4-benzyloxy-benzyl)-(5-chloro-pyrimidin-4-yl)-aminu (z příkladu B10) v suchém methanolu (20 ml) se upraví 2,2 ml (24,2 mmol) cyklohexadienu, 40 µl (5% mmol) HCl a katalytickým množstvím paládia na aktivním uhlí (79 mg). Reakční směs se refluxuje 4 hodiny, roztok se ochladí na pokojovou teplotu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí chromatograficky na silikagelu (toluen/dioxan = 1:1 + 0,5 % čpavku) za vzniku 0,9 g (61 %) titulní sloučeniny ve formě béžového prášku o teplotě tání 190-191 °C.

A15. [3-Allyloxy-4-(-nitro-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-benzyl]-(5-chloro-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-amin

V suchém N,N-dimethylformamidu (85 ml) se suspenduje 2,7 g (8,5 mmol) 2-allyloxy-4-[(5-chloro-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-fenolu (z příkladu B11), 1,7 g (8,5 mmol) 6-chloro-3-nitro-imidazo[1,2b]pyridazinu a 5,9 g (42,5 mmol) uhličitanu draselného a teplota se udržuje na 80 °C. Po míchání 2 hodiny se reakční směs ochladí na pokojovou teplotu a nalije do vody (800 ml). Sraženina se zfiltruje a suší

ve vakuu za vzniku 4,1 g (97 %) titulní sloučeniny ve formě béžového prášku o teplotě tání 135-138 °C.

B1. 4-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]fenol

V ethanolu (1,1 l) a 12,5N kyselině chlorovodíkové (1,1 l) se suspenduje 112 g (0,286 mol) (4-benzyloxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)amin hydrochloridu (z příkladu A1) a suspenze se zahřívá při refluxu 1 hodinu. Žlutý roztok se ochladí na pokojovou teplotu a míchá ve studené vodě (4 l). Rostok se potom upraví na hodnotu pH 8 za použití 10 N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem (3 x 1 l). Spojené extrakty se promyjí vodou (1l), suší nad síranem sodným a zkoncentrují na objem asi 100 ml. Zbytek se pohltí v ethylacetátu (100 ml) a diisopropyletheru (200 ml) a směs se míchá při pokojové teplotě 15 minut. Krystaly se filtrují a promyjí směsí diisopropylether/ethylacetát (2:1). Sušením ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C vznikne 38,4 g (51 %) titulní sloučeniny ve formě světle béžové pevné látky.

Teplota tání: 202 °C

B2. 3-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]fenol

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu B1, se provede reakce 23,5 g (66 mmol) (3-benzyloxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)aminu (z příkladu A2) s 240 ml 12,5N kyseliny chlorovodíkové ve 240 ml ethanolu. Extrakcí ethylacetátem při hodnotě pH 8 vznikne po koncentraci pevný zbytek, který se extrahuje smícháním s vodou a sušením. Izoluje se 9,03 g (52 %) titulní sloučeniny ve formě béžového krystalizátu.

Teplota tání: 194-197 °C

B3. 4-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-methoxyfenol

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu B1, se provede reakce 3,0 g (7,8 mmol) (4-benzyloxy-3-methoxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)aminu (z příkladu A3) s 30 ml 12,5N kyseliny chlorovodíkové v 30 ml ethanolu. Extrakcí

ethylacetátem při hodnotě pH 8 vzniká po koncentraci pevný zbytek, který se chromatografuje na silikagelu (mobilní fáze: toluen/dioxan = 5:1) Krystalizací z toluenu vznikne 1,38 g (60 %) titulní sloučeniny ve formě béžového krystalizátu.

Teplota tání: 179-181,5 °C

B4. 5-[(Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-methoxyfenol

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu B1, se provede reakce 3,0 g (7,8 mmol) (3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)aminu (z příkladu A4) s 30 ml 12,5N kyseliny chlorovodíkové v 30 ml ethanolu. Extrakcí ethylacetátem při hodnotě pH 8 vznikne po koncentraci pevný zbytek, který se chromatografuje na silikagelu (mobilní fáze: toluen/dioxan = 5:1) Krystalizací ze směsi toluen/methanol vznikne 1,86 g (72 %) titulní sloučeniny ve formě béžového krystalizátu.

Teplota tání: 165 - 168 °C

B5. 4-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-cyklopropyl-methoxyfenol

Roztok 2,0 g (4,7 mmol) (4-benzyloxy-3-cyklopropylmethoxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)aminu (z příkladu A5) v 50 ml methanolu a 20 ml glaciální kyseliny octové se smíchá s 250 mg katalyzátoru Pd na aktivním uhlí (typ 38H, Jonson Matthey) a hydrogenuje cirkulací vodíku, dokud nezreaguje asi 1 ekvivalent vodíku (asi 190 ml). Po filtraci, přičemž se odstraní katalyzátor, se roztok koncentruje a zbytek se chromatografuje na silikagelu (mobilní fáze: toluen/dioxan/čpavek = 2:1:0,05). Frakce s hodnotou $R_f = 0,35$ se spojí a zkoncentrují. Po krystalizaci z diisopropyletheru se izoluje 550 mg (35 %) titulní sloučeniny ve formě béžového prášku.

Teplota tání: 123 - 125 °C

B6. 2-Cyklopropylmethoxy-4-[(2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]fenol

Roztok 2,0 g (4,7 mmol) (4-benzyloxy-3-cyklopropylmethoxybenzyl)(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)aminu (z příkladu A5) v 50 ml methanolu a 20 ml glaciální kyseliny octové se smíchá s 250 mg katalyzátoru Pd na aktivním uhlí (typ 38H, Johnson Matthey) a hydrogenuje cirkulací vodíku, dokud nezreagují alespoň 2 ekvivalenty vodíku (asi 350 ml). Po filtraci, přičemž se odstraní katalyzátor, se roztok zkoncentruje a zbytek se chromatografuje na silikagelu (mobilní fáze: toluen/dioxan/čpavek = 2:1:0,05). Frakce s hodnotou $R_f = 0,15$ se spojí a zkoncentrují. Zbytek (1,5 g), který je ve slabém roztoku, reaguje dále bez dalšího čištění (viz příklad 7).

B7. 4-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-(1,1-difluoromethoxy)fenol

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu B1, se provede reakce 6,9 g (16,4 mmol) [4-benzyloxy-3-(1,1-difluoromethoxy)benzyl](5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)aminu (z příkladu A6) se 70 ml 12,5N kyselina chlorovodíkové v 70 ml ethanolu. Extrakcí ethylacetátem při hodnotě pH 8 vznikne po koncentraci pevný zbytek. Extrakcí mícháním s petroleumetherem a sušením vznikne 2,2 g (41 %) titulní sloučeniny ve formě béžového krystalizátu.

Teplota tání: 167 - 168,5 °C.

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu B1, se připraví také následující sloučeniny.

B8. 2-Bromo-4-[(5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-6-methoxyfenol (teplota tání: 191 - 194 °C)

B9. 4-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)fenol (teplota tání: 165 - 168 °C)

B10. (4-Benzoyloxy-benzyl)-(5-chloro-pyrimidin-4-yl)-amin

Do suspenze 2,2 g (17,2 mmol) 5-chloro-pyrimidin-4-ylaminu v terc.-butynolu (50 ml) se přidá 2,1 g (19 mmol) terc.-butylátu draselného a teplota se udržuje na 60 °C. Po míchání 1 hodinu se po kapkách přidá roztok 4,1 g (17,2 mmol) 4-benzyloxy-benzylchloridu v terc.-butanolu (40 ml) a reakční směs se míchá 1 hodinu při této teplotě. Reakční směs se ochladí na pokojovou teplotu a nalije do vody (300 ml). Sraženina se zfiltruje a filtrát se extrahuje ethylacetátem (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se suší síranem hořečnatým a zkoncentrují ve vakuu. Zbytek se čistí chromatograficky na silikagelu (toluen/dioxan = 6:1) za vzniku 2,0 g (37 %) titulní sloučeniny ve formě béžového prášku o teplotě tání 95 - 100 °C.

B11. 2-Allyloxy-4-[(5-chloro-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-fenol

Do roztoku koncentrované HCl (65 ml) a suchého ethanolu (70 ml) se přidá 6,1 g (15 mmol) (3-allyloxy-4-benzyloxy-benzyl)-(5-chloro-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-aminu (z příkladu C7) a reakční směs se refluxuje 2 hodiny. Směs se ochladí na pokojovou teplotu, nalije do vody (700 ml) a neutralizuje 6N NaOH. Po extrakci ethylacetátem (4 x 500 ml) se spojené organické fáze suší síranem hořečnatým a zkoncentrují ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (toluen/dioxan = 20:1) a potom rekrystalizuje ze směsi ethylacetát/diisopropylether za vzniku 3,0 g (50 %) titulní sloučeniny ve formě bílého prášku o teplotě tání 124 - 126 °C.

C1. 4-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-methylfenol

Do roztoku 2,05 g (7 mmol) (5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)(4-methoxy-3-methylbenzyl)aminu ve 45 ml bezvodého dichloromethanu se pomalu po kapkách při pokojové teplotě přidává 7,2 ml 1M roztoku bromidu boritého (42 mmol) v dichloromethanu. Směs se míchá při pokojové teplotě 16 hodin a potom se ochladí na

teplotu 4 °C. Potom se při této teplotě pomalu po kapkách přidá celkem 30 ml methanolu. Roztok se následně míchá 10 minut a potom se zkoncentruje. Po rekrystalizaci pevného zbytku z methanolu (65 ml) se izoluje 1,42 g (73 %) titulní sloučeniny ve formě bezbarvého krystalizátu.

Teplota tání: 153 °C (rozklad)

Analogicky ke způsobu, popsanému v příkladu C1, se syntetizují následující sloučeniny.

C2. 4-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-2-fluorofenol

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 9,8 (sb, OH), 9,45 (t, NH), 7,2-6,8 (m, 3H), 4,65 (d, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

C3. 4-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-3-fluorofenol

(teplota tání: 118 - 120 °C)

C4. 5-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]benzol-1,3-diol

(teplota tání: 227 - 230 °C)

C5. 3-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-5-methoxyfenol

Reakce se provede stejným způsobem jako v příkladu C4, ale pouze s 1 ekvivalentem bromidu boritého (teplota tání: 194 - 198 °C).

C6. 3-[(5-Chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)methyl]-4-fluorofenol

(teplota tání: 233 - 234 °C (rozklad))

C7. (3-Allyloxy-4-benzyloxy-benzyl)-(5-chloro-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-amin

Směs 3,9 g (24 mmol) 5-chloro-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-ylaminu, 7,2 (24 mmol) 3-allyloxy-4-benzyloxy-benzylchloridu a 3,3 g (26,4 mmol) terc.-butylátu draselného v terc.-butanolu (100 ml) se míchá 90 minut při teplotě 60 °C. Po ochlazení se reakční směs nalije do vody (800 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 x 400 ml). Spojené organické vrstvy se suší síranem hořečnatým a zkoncentrují ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (toluen/dioxan = 20:1) a potom rekrystalizuje z petroleumetheru za vzniku 9,8 g (78 %) titulní sloučeniny ve formě bílého prášku o teplotě tání 94 - 96 °C.

Průmyslová využitelnost

Vynikající účinek sloučenin vzorce (I) a jejich solí proti bakterii *Halicobacter* umožňuje jejich použití v lékařství jako účinné látky pro léčbu onemocnění způsobené bakterií *Helicobacter*.

Vynález se proto dále týká způsobu léčby savců, zvláště lidí, kteří trpí onemocněním, způsobeným bakterií *Helicobacter*. Způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného a farmakologicky přijatelného množství jedné nebo více sloučenin podle vzorce (I) a/nebo jejich farmakologicky přijatelných solí nemocnému jedinci.

Vynález se dále týká použití sloučenin vzorce (I) a jejich farmakologicky přijatelných solí pro léčbu onemocnění, způsobených bakterií *Helicobacter*.

Vynález podobně zahrnuje použití sloučenin vzorce (I) a jejich farmakologicky přijatelných solí pro výrobu léčiv, používaných pro kontrolu onemocnění, způsobených bakterií *Helicobacter*.

Vynález navíc poskytuje léčiva pro kontrolu bakterie *Helicobacter*, obsahující jednu nebo více sloučenin obecného vzorce (I) a/nebo jejich farmakologicky přijatelných solí.

Mezi druhy bakterií *Helicobacter*, proti nimž jsou sloučeniny vzorce (I) účinné, má zvláštní význam druh *Helicobacter pylori*, přičemž se sloučeniny podle vynálezu vyznačují zvláště vysokou selektivitou na mikroby *Helicobacter*,

Léčiva se vyrobí obvyklými způsoby, známými odborníkovi v oboru. Jako léčiva, farmakologicky účinné sloučeniny vzorce (I) a jejich soli (například účinné látky), se používají sloučeniny buď jako takové nebo výhodně v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami ve formě, například prostých tablet, potažených tablet, kapslí, emulzí, suspenzí, gelů nebo roztoků, přičemž obsah aktivní látky je výhodně 0,1 až 95 %.

Volba vhodných pomocných látek pro požadované lékové formulace je známá odborníkovi v oboru na základě jeho znalostí v oboru. Kromě rozpouštědel, gelových forem, tabletovacích pomocných látek a jiných excipientů pro účinnou látku je možné například použít antioxidanty, disperzní látky, emulzifikátory, odpěňovače, látky pro úpravu chuti, konzervační látky, solubilizátory, koloranty nebo promotory propustnosti a komplexotvorné látky (například cyklodextriny).

Účinné látky se mohou podávat například parenterálně (například intravenózně) nebo zvláště orálně.

V lékařství obecně se účinné látky podávají v denních dávkách asi 0,1 až 50, výhodně 1 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti, přičemž je vhodná forma dvou nebo více, výhodně 2 až 3 jednotlivých dávek, zvláště jediné denní dávky, podle toho, jakého žádoucího účinku se má dosáhnout.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou také podávat v pevné nebo volné kombinaci společně s látkami, které neutralizují žaludeční kyselinu a/nebo inhibují sekreci žaludeční kyseliny a/nebo se látkou, která je vhodná pro obvyklou kontrolu *Helicobacter pylori*.

Příklady neutralizátorů žaludeční kyseliny zahrnují hydrogenuhličitan sodný nebo jiné antacidy (jako je hydroxid hlinitý, aluminát nebo magaldrát hořčíku). Příklady inhibitorů sekrece žaludeční kyseliny, které se mohou uvést, zahrnují blokátory H_2 (například cimetidin, ranitidin), inhibitory H^+/K^+ ATPázy (například lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol nebo zvláště pantoprazol) a které jsou známy jako reverzibilní inhibitory H^+/K^+ ATPázy (sloučeniny, uvedené například v mezinárodních patentových přihláškách WO 00/11000, WO 00/10999, WO 99/55706, WO 99/55705 nebo WO 98/37080, a strukturálně podobné sloučeniny).

Jako látky, vhodné pro obvyklou kontrolu *Helicobacter pylori*, lze uvést zvláště antimikrobiální látky, jako jsou například penicilin G, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, nitrofurazon, tinidazol, nitrofurantoin, furazolidon, ampicilin, cefaclor, cefadroxil, cefalexin, cefpodoxim, proxetil, cefradin, ceftazidin, ceftriaxon, cefuroxim, ciprofloxacin, clindamycin, doxycyclin, ecabet, gatifloxacin, imipenem, meropenem, mezlocillin, minocyclin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, oxetacain, paromomycin, pefloxacin, rebamipid, rifampicin, rifaximin, roxatidin, tetracyclin, tiabendazol, trovafloxacin, ritipenem, ecabapid, nitazoxanid, sanfetrinem, sitafloxacin, trospectomycin, metronidazol nebo amoxycilin, nebo také soli bismutu, jako je například citrát bismutu.

Biologický výzkum

Agarový ředící test (stanovení inhibice růstu in vitro na agarových destičkách)

Sloučeniny vzorce (I) byly zkoumány na jejich účinek proti *Helicobacter pylori* podle metodologie, popsané Tomoyuki Iwahi et al. (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991, 490-496) za použití agaru Columbia (Oxoid) po dobu růstu 4 dny. Zkoumané sloučeniny poskytly aproximativní hodnoty MIC₅₀, uvedené v tabulce A níže (čísla sloučenin odpovídají číslům příkladů v popisu).

Tabulka A

Sloučenina č.	Aproximativní hodnota MIC ₅₀ (mg/l)
1	0,005
3	0,05
4	0,001
5	0,05
8	0,01
9	0,001
10	0,01
11	0,01
12	0,01
14	0,01
15	0,001

Stanovení inhibice růstu in vitro v kapalné kultuře

Princip techniky je založen na detekci multiplikace například *Helicobacter pylori* v kapalné kultuře za použití prostředí BHI/6% FCS. Metoda zajišťuje lineární růst fluorescence v rozmezí 3×10^6 až 3×10^8 buněk.

Bakteriální kultura se rozdělila s počáteční hustotou $1-3 \times 10^6$ mikrobů/ml do 96 jamek MTP (mikrotitrační destičky) ve 100 μ l dílech. Do těchto minikultur se přidaly testované látky v koncentracích 10^9 až 10^5 mol/l v konečné koncentraci 1% DMSO. Tyto MPT se potom inkubovaly za mikroaerobních podmínek (Anaerokult, Merck) za třepání při teplotě 37 °C po dobu 24 hodin. Po 24 hodinové inkubaci se minikultury převedly na filtr MTP a promyly dvakrát isotonickým puftrem (filtrace s odsáváním, rozplavení, třepání) a nakonec se roplavily ve dvakrát destilované vodě a třepaly a poměrná část se převedla na novou MTP. Tato poměrná část se smíchala s fluorescenčním barvivem NanoOrange (Molecular Probes) podle návodu k použití. Vývoj detekce proteinu nastal při teplotě 90 °C a sendvičovým způsobem za hlídáního. Po ochlazení destiček se měřila fluorescence na čtecím zařízení při 549 nm. Tyto údaje se použily pro vynesení křivek koncentrace/účinek, z nichž se stanovily parametry látek, hodnoty IC_{50} . Tento výpočet se provedl za použití původní, sigmoidální křivky způsobem „logického algoritmu“. Zkoumané sloučeniny v této technice poskytly hodnoty IC_{50} (čísla sloučenin odpovídají číslům příkladů v popisu), uvedené v tabulce B níže.

Tabulka B

Sloučenina č.	IC_{50} (μ mol/l)	
	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>E. coli</i>
1	0,026	> 1

Stanovení rychlosti eradikace *Helicobacter pylori* in vivo

Experimentální postup

Gerbily se infikovaly ve dnech 1, 3 a 5 suspenzí, obsahující 10^8 - 10^9 *Helicobacter pylori* na zvíře. Po infekci měli gerbily regenerační fázy 4 týdny, během nichž byly bakterie schopny kolonizovat žaludek. Na začátku 36 dne se gerbily léčily čtyři dny po sobě - třikrát denně v 7.30, 11.30 a 15.00 hodin - placebem nebo testovanou látkou za použití trubice. Čtyři týdny po poslední léčbě se gerbily obětovaly pomocí CO_2 . Vzorek tkáně antrumu se zavedl do testovacího roztoku ureázy a inkuboval 24 hodin při teplotě 37 °C. Detekovaly se změny v barvě roztoku ze žluté na fialovou, což je výsledkem zvýšení hodnoty pH, způsobené tvorbou NH_3 z ureázy. Rychlost eradikace se vypočetla jako procento zvířat, jejichž vzorek tkáně žaludku poskytl negativní test ureázy.

Podmínky, za kterých se zvířata udržovala

Skupina 5 - 10 gerbil v kleci (klec typ IV Macrolon) se udržovala při okolní teplotě 23 ± 2 °C a relativní vlhkosti 50 ± 10 %. Krmily se ad libitum krmivem NAFAG č. 9439 pro krysy a myši (NAFAG AG, CH-2900, Gossau, Švýcarsko) a měly volný přístup ke zdrojům vody během experimentu.

Látky a dávky

Podíl rozpuštěné látky:	4 % methylcelulózy ve vodě
Podávaný objem:	10 ml/kg
Forma podávání:	trubice
Frekvence podávání:	3 x denně
Trvání léčby:	4 dny

13.02.04

Podávané látky jsou uvedeny v tabulce C níže za použití čísel, která odpovídají číslům sloučenin v příkladech.

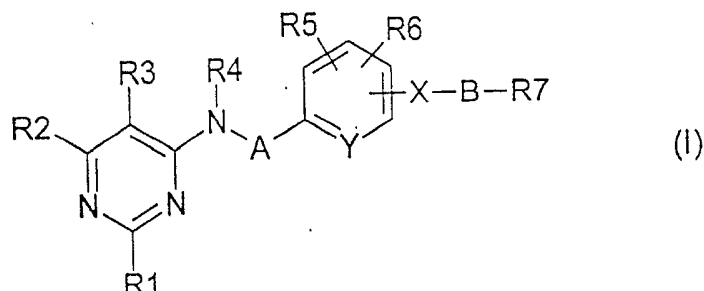
Tabulka C

Sloučenina č.	Podávaná dávky v mg/kg	Míra eradikace v %
1	50	100
4	50	100
8	50	100
10	50	100
11	50	100
16	50	100

Zastupuje:

Patentové nároky

1. Sloučenina vzorce (I),



kde

R1 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R2 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R3 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R4 je vodík nebo 1-4C-alkyl,

R5 vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R6 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy nebo halogen,

R7 je cyklický nebo bicyklický radikál, který je substituovaný skupinou nitro a R9 a R10, a je zvolen ze skupiny, sestávající z imidazolu, imidazopyridinu a imidazopyridinu,

A je 1-7C-alkylen,

B je vazba nebo 1-7C-alkylen,

X je O, N-1-4C-alkyl, NH nebo S(O)_n a

Y je CH nebo CR₈,

kde

- R8 je hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,
- R9 je vodík, 1-4C-alkyl, halogen, nitro, hydroxy-1-4C-alkyl nebo 1-4C-alkylkarbonyloxy-1-4C-alkyl,
- R10 je vodík, 1-4C-alkyl nebo nitro a
- n je 0, 1 nebo 2,
- a její soli,
2. Sloučeniny podle nároku 1, kde X není S(O)_n, pokud současně B je vazba a A je 1-C-alkylen a radikály -A-NR₄-(R₁)(R₂)(R₃)-pyrimidin-4-yl a -X-B-R₇ jsou vzájemně v poloze 3, v poloze meta.
3. Sloučenina podle nároku 1, kde X je O.
4. Sloučenina vzorce (I) podle nároku 1, kde
- R1 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R2 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,
- R3 je vodík nebo halogen,
- R4 je vodík nebo 1-4C-alkyl,
- R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,
- R6 vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,
- R7 je cyklický nebo bicyklický radikál, který je substituovaný skupinou nitro a R₉ a R₁₀, a je zvolen ze skupiny, sestávající z imidazolu a imidazopyridazinu,
- A je methylen,
- B je vazba nebo 1-4C-alkylen,

X je O, NH nebo $S(O)_n$ a

Y je CH nebo CR_8 ,

kde

R8 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R9 je vodík,

R10 je vodík,

n je 0,

a její soli.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde X není $S(O)_n$, pokud současně B je vazba a radikály -A-NR₄-(R₁)(R₂)(R₃)-pyrimidin-4-yl a -X-B-R₇ jsou vzájemně v poloze 3, v poloze meta.

6. Sloučenina podle nároku 4, kde X je O.

7. Sloučenina vzorce (I) podle nároku 1, kde

R1 je vodík nebo methyl,

R2 je vodík nebo methyl,

R3 je vodík nebo chlor,

R4 je vodík nebo methyl,

R5 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R6 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,

R7 je radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridylin-6-yl nebo radikál 2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl,

A je methylen,

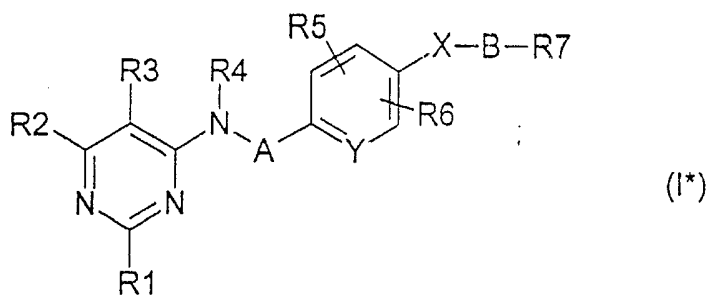
B je vazba nebo 1-2C-alkylen,

X je O, NH nebo S a

Y je CH,

a její soli,

8. Sloučenina podle nároku 7, kde X není S, pokud současně B je vazba a radikály -A-NR₄-(R₁)(R₂)(R₃)-pyrimidin-4-yl a -X-B-R₇ jsou vzájemně v poloze 3, v poloze meta.
9. Sloučenina podle nároku 7, kde X je O.
10. Sloučenina vzorce (I) podle nároků 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9, kde B je vazba a R₇ je radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl.
11. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (I*),



kde

R₁ je vodík nebo methyl,

R₂ je vodík nebo methyl,

R₃ je vodík nebo chlor,

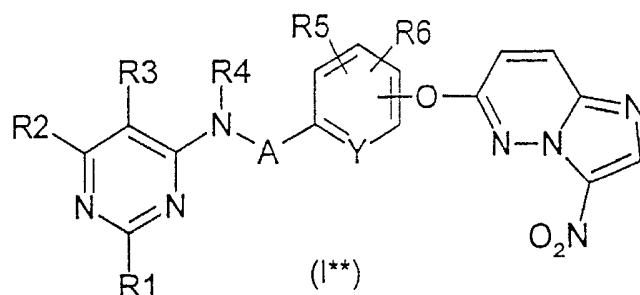
R₄ je vodík nebo methyl,

- R5 je vodík, hydroxyl, methyl, methoxy, ethoxy, cyklopropylmethoxy, isobutoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethyl nebo chlor,
- R6 je vodík, methyl, methoxy nebo chlor,
- R7 je radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl,
- A je methylen,
- B je vazba,
- X je O, NH nebo S a
- Y je CH,
- a její soli.

12. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (I*), uvedeného v nároku 11, kde

- R1 je vodík nebo 1-4C-alkyl,
- R2 je vodík nebo 1-4C-alkyl,
- R3 je vodík nebo chlor,
- R4 je vodík,
- R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy nebo halogen,
- R6 je vodík nebo 1-4C-alkoxy,
- R7 je radikál 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl,
- A je methylen,
- B je vazba,
- X je O a
- Y je CH,
- a její soli.

13. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (I**),



kde

R1 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R2 je vodík, 1-4C-alkyl nebo halogen,

R3 je vodík nebo halogen,

R4 je vodík nebo 1-4C-alkyl,

R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

R6 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy nebo halogen,

A je methylen,

Y je CH nebo CR₈,

kde

R8 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy, trifluoromethyl nebo halogen,

a její soli.

14. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (I**), uvedeného v nároku 13,

kde

R1 je vodík nebo methyl,

- R2 je vodík nebo methyl,
R3 je vodík nebo chlor,
R4 je vodík,
R5 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně
fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy nebo halogen,
R6 je vodík nebo 1-4C-alkoxy,
A je methylen,
Y je CH,
a její soli.

15. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (I**), uvedeného v nároku 13,
kde

- R1 je methyl,
R2 je methyl,
R3 je chlor,
R4 je vodík,
R4 je vodík, hydroxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, zcela nebo převážně
fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy nebo halogen,
A je methylen a
Y je CH
a její soli.

16. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (I**), uvedeného v nároku 13,
kde

- R1 je methyl,
R2 je methyl,

R3 je chlor,

R4 je vodík,

R5 je vodík, hydroxyl, methyl, methoxy, cyklopropylmethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, difluoromethoxy, fluor, chlor nebo brom,

R6 je vodík nebo methoxy,

A je methylen a

Y je CH

a její soli.

17. Sloučenina podle nároku 1, kterou je (5-chloro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)[4-(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)benzyl]amin nebo její sůl.
18. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeniny vzorce (I) podle nároku 1 a/nebo jejich farmakologicky přijatelné soli společně s obvyklými pomocnými látkami.
19. Použití sloučenin vzorce (I) podle nároku 1 a/nebo jejich farmakologicky přijatelných solí pro kontrolu bakterie *Helicobacter*.
20. Použití sloučenin vzorce (I) podle nároku 1 a jejich farmakologicky přijatelných solí pro výrobu léčiv pro kontrolu bakterie *Helicobacter*.

Zastupuje: