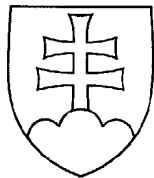


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **687-96**
(22) Dátum podania prihlášky: **26. 11. 1994**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 8. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **08/2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **3581/93-1**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **1. 12. 1993**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **CH**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 1996**
Vestník ÚPV SR č.: **11/1996**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **16. 6. 2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP94/03911**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO95/15324**

(11) Číslo dokumentu:

281 823

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 471/04
C07D 405/14
A61K 31/415
A61K 31/44
A61K 31/47
A61K 31/495

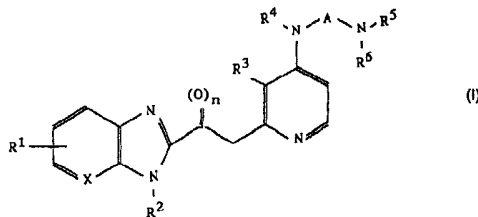
(73) Majiteľ: **Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Konstanz, DE;**

(72) Pôvodca: **Kohl Bernhard, Konstanz, DE;**
Grundler Gerhard, Konstanz, DE;
Opferkuch Wolfgang, Bochum, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Substituované aminoalkylaminopyridíny, spôsob ich výroby, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Substituované aminoalkylaminopyridíny všeobecného vzorca (I), s významom substituentov podľa nároku 1, určené na použitie vo farmaceutickom priemysle ako aktívne látky na výrobu liečiv a spôsob ich prípravy.



Oblasť techniky

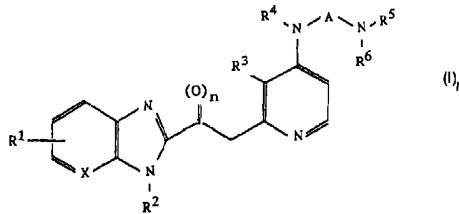
Vynález sa týka zlúčenín, ktoré sú určené na použitie vo farmaceutickom priemysle ako aktívne látky na výrobu liečiv.

Doterajší stav techniky

Medzinárodná patentová prihláška WO92/12976 opisuje 2-(pyridylmetyltio-a-sulfinyl)benzimidazoly, ktoré sú určitým spôsobom substituované, a o ktorých sa tvrdí, že sú aktívne proti baktériám helicobacter, a o ktorých je ďalej zistené, že môžu byť vhodné na prevenciu a liečenie celého radu žalúdočných porúch.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka substituovaných aminoalkylaminopyridínov vzorca (I)



v ktorých

R¹ je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyl, halogén, trifluórmetyl, celkom alebo prevládajúco fluórom substituovaný 1-4C-alkoxyl, chlór-difluórmetoxy skupina alebo 2-chlór-1,1,2-trifluórmetoxy skupina,

R² je vodík alebo 1-4C-alkyl,

R³ je halogén alebo 1-4C-alkyl,

R⁴ je 1-7C-alkyl,

A je 1-7C-alkylén,

X je N alebo CH a

n je číslo 0, 1 alebo 2,

a v ktorom

R⁵ je 1-7C-alkyl, 3-8C-cykloalkyl alebo Ar-1-4C-alkyl a

R⁶ je 1-7C-alkyl, 3-8C-cykloalkyl alebo Ar-1-4C-alkyl, kde Ar je fenyl, furyl, naftyl, tetrahydro-naftyl alebo fenyl, ktorý je substituovaný s R⁷, R⁸ a R⁹,

alebo v ktorom

R⁵ a R⁶ spolu vrátane atómu dusíka, na ktorý sú oba naviazané, predstavujú nesubstituovaný alebo substituovaný 5-, 6- alebo 7-členný heterocyklický kruh, ktorý je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z pyrolidínu, piperidínu, piperazínu, morfolínu, indolínu, oktahydro-1H-indolu, 1,2,3,4-tetrahydrochinolínu, 1,2,3,4-tetrahydrozochinolínu, dekahydrochinolínu a dekahydrozochinolínu, kde

- substituovaný pyrolidino radikál je substituovaný jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

1-4C-alkylu,

1-4C-alkoxylu,

1-4C-alkoxy-1-4C-alkylu,

1-4C-alkoxykarbonylu,

1-4C-alkylkarbonyloxylu,

hydroxy-1-4C-alkylu,

hydroxylu a

karboxylu,

- substituovaný piperidino radikál je substituovaný jedným, dvoma alebo tromi rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

1-4C-alkylu,

gem-di-1-4C-alkylu,

1-4C-alkoxylu,

1-4C-alkoxy-1-4C-alkylu,

1-4C-alkoxykarbonylu,

1-4C-alkylkarbonylu,

hydroxy-1-4C-alkylu,

1-4C-alkylkarbonyl-1-4C-alkylu,

hydroxy-1-4C-alkylu,

dihydroxy-1-4C-alkylu,

di-1-4C-alkylamínu,

di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkylu,

pyrolidínu,

piperidínu,

pyrolidinyl-1-4C-alkylu,

piperidinyl-1-4C-alkylu,

karbamoylu,

di-1-4C-alkylaminokarbonylu,

piperidínokarbonylu,

morfolínokarbonylu,

fenylu,

fenylu substituovaného s R⁷, R⁸ a R⁹,

fenyl-1-4C-alkylu,

benzoylu,

benzoylu substituovaného s halogénom,

formylu,

karboxylu,

kyano skupiny,

hydroxylu,

halogénu alebo

sulfo skupiny,

- substituovaný piperazino radikál môže byť substituovaný

v polohách 2, 3, 4, 5 alebo 6 s 1-4C-alkylovým radikálom a je substituovaný v polohe 4 substituentom vybraným skupiny pozostávajúcej z

1-4C-alkylu,

3-7C-cykloalkylu,

3-7C-cykloalkyl-1-4C-alkylu,

1-4C-alkoxykarbonylu,

1-4C-alkoxykarbonyl-1-4C-alkylu,

hydroxy-1-4C-alkylu,

di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkylu,

halogén-1-4C-alkylu,

karbamoylu,

fenylu,

fenylu substituovaného s R⁷, R⁸ a R⁹,

fenyl-1-4C-alkylu,

fenyl-1-4C-alkylu substituovaného s R⁷, R⁸ a R⁹ na fenylom radikáli,

naftylu,

benzhydrylu a

benzhydrylu substituovaného s halogénom,

- substituovaný morfolino radikál je substituovaný s jedným alebo dvoma rovnakými, alebo rôznymi 1-4C-alkyl radikálmi,

- substituovaný 1-indoliny radikál môže byť substituovaný v polohe 2 a/alebo 3 s karboxylovou skupinou alebo s jedným, alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi 1-4C-alkyl radikálmi, a môže byť substituovaný na benzo skupine s jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu,

halogénu alebo nitro skupiny,

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydrochinolínový radikál, ktorý je substituovaný s jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu a halogénu,

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínnový radikál, ktorý môže byť substituovaný v polohách 1, 3 a/alebo 4 jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybratými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, karboxylu, fenyly, fenylyl-1-4C-alkylu alebo fenyly, ktorý je substituovaný s R⁷, R⁸ a R⁹ na fenylovom radikáli, a môže byť substituovaný na benzo skupine jedným alebo dvoma substituentmi vybratými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxyly, 1-4C-alkoxyly a di-1-4C-alkylamínu, a kde R⁷ je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyl, 1-4C-alkylkarbonyl, halogén, 1-4C-alkylamino alebo nitro skupina, R⁸ je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyl, halogén alebo nitro skupina, a R⁹ je vodík alebo trifluórmetyl, a soli týchto zlúčenín.

1-4C-Alkyl znamená alkylový radikál s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka. Príkladmi, ktoré sa môžu uviesť, sú butyl, izobutyl, sek.butyl, terc.butyl, propyl, izopropyl, etyl a metyl radikály.

1-4C-Alkoxyl znamená radikál, ktorý okrem kyslíkoveho atómu obsahuje jeden zo spomenutých 1-4C-alkyl radikálov. Príkladmi, ktoré sa môžu spomenúť sú metoxy a etoxy radikály.

Na účely tohto vynálezu je halogénom bróm, chlór alebo fluór.

Príkladmi úplne alebo prevládajúco fluórom substituovaných 1-4C-alkoxy, ktoré sa môžu uviesť sú 1,2,2-trifluóretoxy, 2,2,3,3,3-pentafluórprooxy, perfluóretoxy a zvlášť 1,1,2,2-tetrafluóretoxy, trifluórmetoxy, 2,2,2-trifluórmetoxy a difluórmetoxy radikály.

1-7C-Alkyl znamená priamy alebo rozvetvený alkylový radikál s 1 až 7 atómami uhlíka. Príkladmi, ktoré sa môžu spomenúť, sú heptyl, hexyl, neopentyl, izopentyl, pentyl, butyl, izobutyl, sek.butyl, terc.butyl, propyl, izopropyl, etyl a metyl radikály.

1-7C-Alkylén znamená priamy alebo rozvetvený 1-7C-alkylénový radikál, napríklad metylén (-CH₂-), etylén (-CH₂-CH₂-), trimetylén (-CH₂-CH₂-CH₂-), tetrametylén (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1,2-dimetyletylén [-CH(CH₃)-], 1,1-dimetyletylén [-C(CH₃)₂-CH₂-], 2,2-dimetyletylén [-CH₂-C(CH₃)₂-], izopropylidén [-C(CH₃)₂-], 1-metyletylén [-CH(CH₃)CH₂-], pentametylén (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), hexametylén (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) a heptametylénový (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) radikál.

3-8C-Cykloalkyl znamená cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl radikál.

Ar-1-4C-Alkyl znamená jeden z uvedených Ar-substituovaných 1-4C-alkyl radikálov. Príkladmi, ktoré sa môžu spomenúť, sú fenetyl, benzyl, 2-furylmetyl (= furfuryl) a 1-naftylmetyl radikály.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl znamená jeden z uvedených 1-4C-alkyl radikálov, ktorý je substituovaný jedným z uvedených 1-4C-alkoxy radikálov. Príkladmi, ktoré sa môžu uviesť, sú metoxymetyl, metoxyetyl etyl radikály a butoxyetyl radikály.

1-4C-Alkoxykarbonyl znamená radikál, ktorý okrem karbonylovej skupiny obsahuje jeden zo zmienených 1-4C-alkoxy radikálov. Príkladmi, ktoré sa môžu uviesť, sú metoxykarbonylový a etoxykarbonylový radikál.

1-4C-Alkylkarbonyloxy znamená radikál, ktorý okrem karbonyloxy radikálu obsahuje jeden zo zmienených 1-4C-alkyl radikálov. Príkladom, ktorý sa môže uviesť je acetoxy radikál.

Hydroxy-1-4C-alkyl znamená jeden z uvedených 1-4C-alkyl radikálov, ktorý je substituovaný hydroxylom. Prí-

kladmi, ktoré sa môžu uviesť, sú hydroxymetyl radikál, 2-hydroxyetyl radikál alebo 3-hydroxypropyl radikál.

1-4C-Alkylkarbonyl znamená radikál, ktorý okrem karbonyl skupiny obsahuje jeden z uvedených 1-4C-alkyl radikálov. Príklad, ktorý sa môže uviesť, je acetylový radikál.

1-4C-Alkylkarbonyl-1-4C-alkyl znamená jeden z uvedených 1-4C-alkyl radikálov, ktorý je substituovaný jedným z uvedených 1-4C-alkylkarbonyl radikálov. Príkladmi, ktoré sa môžu uviesť, sú 2-oxopropyl radikál (acetonyl radikál) a 2-oxobutyl radikál.

Dihydroxy-1-4C-alkyl znamená jeden z uvedených 1-4C-alkyl radikálov, ktorý je substituovaný dvoma hydroxyl skupinami. Príkladom, ktorý sa môže uviesť, je 1,2-dihydroxyetyl radikál.

Di-1-4C-Alkylamino znamená amino radikál, ktorý je substituovaný dvoma rovnakými alebo rôznymi uvedenými 1-4C-alkyl radikálmi. Príkladmi, ktoré sa môžu uviesť, sú dimetylamino, dietylamino a diizopropylamino radikály.

Di-1-4C-Alkylamino-1-4C-alkyl znamená jeden z uvedených 1-4C-alkyl radikálov, ktorý je substituovaný jedným z uvedených di-1-4C-alkylamino radikálov. Príkladmi, ktoré sa môžu uviesť sú dimetylaminoetyl, dimetylaminoetyl a dietylaminoetyl radikály.

Pyrolidinyl-1-4C-alkyl piperidinyl-1-4C-alkyl a piperidinyl-1-4C-alkyl znamená uvedené 1-4C-alkyl radikály, ktoré sú substituované buď pyrolidinovým, alebo piperidinovým radikálom. Príkladmi, ktoré môžu byť spomenuté, sú 2-pyrolidinyletyl, 2-piperidinoetyl, piperidinoetyl a 2-(4-piperidin-4-yl)etyl radikály.

Di-1-4C-Alkylaminokarbonyl znamená radikál, ktorý okrem karbonylovej skupiny obsahuje jednu z uvedených di-1-4C-alkylamino skupín. Príkladmi, ktoré sa môžu uviesť, sú dimetylkarbonyl a dietylkarbonyl radikály.

3-7C-Cykloalkyl-1-4C-alkyl znamená jeden z uvedených 1-4C-alkyl radikálov, ktorý je substituovaný jedným z uvedených 3-7C-cykloalkyl radikálov. Príkladmi, ktoré sa môžu uviesť, sú cyklohexylmetyl a cyklohexyletyl radikály.

1-4C-Alkoxykarbonyl-1-4C-alkyl znamená jeden z uvedených 1-4C-alkyl radikálov, ktorý je substituovaný jedným z uvedených 1-4C-alkoxykarbonyl radikálov. Príkladom, ktorý sa môže uviesť je etoxykarbonylmetylový radikál.

Halogén-1-4C-alkyl znamená jeden z uvedených 1-4C-alkyl radikálov, ktorý je substituovaný jedným z uvedených halogénových atómov. Príkladom, ktorý sa môže uviesť je 3-chlórpropylový radikál.

Príkladmi fenylových radikálov substituovaných s R⁷, R⁸ a R⁹, ktoré sa môžu uviesť sú 3,4-dihydroxy-, 3-hydroxy-4-metoxo-, 3,4-dimetoxo-, 2-metoxo-, 2-etoxo-, 3-metoxo-, 4-metoxo-, 2-hydroxy-, 3-hydroxy-, 4-hydroxy-, 3,4-dihydroxy-, 4-acetyl-, 4-fluór-, 4-chlór-, 2-chlór-, 3-chlór-, 3,4-dichlór-, 3-trifluórmetyl-, 2-trifluórmetyl-, 2-metyl-, 3-metyl-, 4-metyl-, 2,3-dimetyl-, 2,4-dimetyl-, 3,4-dimetyl-, 2,5-dimetyl-, 4-nitro-, 2,6-dinitro-4-trifluórmetyl a 5-chlór-2-metylamino-fenyl radikály.

Príklady substituovaných pyrolidinových radikálov, ktoré sa môžu uviesť, sú 2-metoxymetylpyrolidino, 2-metoxycarbonylpyrolidino, 2-metylpyrolidino, 2,5-dimetylpyrolidino, 2-karboxypyrolidino, 4-hydroxy-2-metoxycarbonylpyrolidino, 4-hydroxy-2-etoxycarbonylpyrolidino, 2-(2-hydroxyetyl)pyrolidino, 4-hydroxy-2-karboxypyrolidino, 2-hydroxymetylpyrolidino, 3-hydroxypyrolidino a 4-acetoxy-2-karboxypyrolidino radikály.

Príkladmi substituovaných piperidinových radikálov, ktoré sa môžu uviesť sú 3-hydroxypiperidino, 2-karboxypiperidino, 3-aminoxypiperidino, 4-[2-(4-piperidin-4-yl)-etyl]piperidino, 4-kyano-4-fenylpiperidino, 4,4-dihydroxypiperidino, 2-n-propylpiperidino, 5-etyl-2-metyl-piperidino,

2-dimethylaminometyl)piperidino, 2-(2-pyrolidinoetyl)piperidino, 4-benzyl-4-hydroxypiperidino, 4-formyl-4-fenylpiperidino, 4-hydroxymetyl-4-fenylpiperidino, 4-n-propylpiperidino, 4-(3-fenylpropyl)piperidino, 4-dimethylaminopiperidino, 4-etoxy-4-fenylpiperidino, 4-hydroxy-4-(4-fluór-fenyl)piperidino, 2-(1-hydroxy)benzylpiperidino, 2-(1-hydroxy)-4-chlórbenzylpiperidino, 4-(1-pyrolidinyl)piperidino, 4,4-dimethylpiperidino, 4-fenyl-4-propyloxypiperidino, 2,6-dimethylpiperidino, 3-hydroxy-2,6-dihydroxymetyl)piperidino, 2,6-di(2-oxobutyl)piperidino, 4-hydroxypiperidino, 4-hydroxy-4-fenylpropylpiperidino, 4-(1-oxopropyl)-4-fenylpiperidino, 4-(1-oxobutyl)-4-fenylpiperidino, 4-fenyl-4-propyloxykarbonylpiperidino, 4-fenyl-4-(1-piperidinylkarbonyl)piperidino, 4-karbamoyl-4-fenylpiperidino, 4-karbamoyl-4-dimethylaminopiperidino, 4-morfolinokarbonyl-4-fenylpiperidino, 4-karbonylpiperidino, 4-[3-(4-piperidinyl)propyl]piperidino, 2-karboxy-5-hydroxypiperidino, 4-acetyl-4-fenylpiperidino, 2-etyl-2-metyl)piperidino, 4-etoxykarbonyl-4-fenylpiperidino, 4-bróm-4-fenylpiperidino, 4-karboxy-4-fenylpiperidino, 4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)piperidino, 4-formylpiperidino, 4-karboxypiperidino, 4-(4-fluórbenzoyl)piperidino, 2-(1,2-dihydroxyetyl)piperidino, 2-(2-dimethylaminoetyl)piperidino, 4-(2-dimethylaminoetyl)-piperidino, 4-(2-diethylaminoetyl)piperidino, 4-(4-chlórbenzoyl)piperidino, 4-(2-butoxyetyl)-piperidino, 4-[2-(1-piperidinyl)etyl]-piperidino, 2,3-dikarboxypiperidino, 2,4-dikarboxypiperidino, 2,6-dikarboxypiperidino, 4-sulfopiperidino, 2-etoxykarbonylpiperidino, 2-metyl)piperidino, 2,2,6,6-tetrametyl)piperidino, 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametyl)piperidino, 4-amino-2,2,6,6-tetrametyl)piperidino, 2,6-dimethylpiperidino, 2-hydroxymetyl)piperidino, 2-etyl)piperidino, 2-(2-hydroxyetyl)piperidino, 3-dietylkarbamoyl)piperidino, 3-etoxykarbonylpiperidino, 4-hydroxy-4-(4-chlór-fenyl)-piperidino, 4-(1-piperidinyl)piperidino a 4-benzylpiperidino radikály.

Príklady substituovaných piperazínových radikálov, ktoré sa môžu uviesť sú 4-metyl)piperazino, 4-[2-(2-trifluórmetylfenyl)etyl]piperazino, 4-(3-chlórpropyl)piperazino, 4-fenyl)piperazino, 4-(2-metylfenyl)piperazino, 4-(2,3-dimetylfenyl)piperazino, 4-(2-chlór-fenyl)piperazino, 4-(2-metoxifyenyl)piperazino, 4-(2-etoxyfenyl)piperazino, 4-(3-chlór-fenyl)piperazino, 4-(4-fluórfenyl)piperazino, 4-(4-chlór-fenyl)piperazino, 4-(4-metoxifyenyl)piperazino, 4-karbamoyl)piperazino, 3-metyl-4-(4-chlór-fenyl)piperazino, 3-metyl-4-(4-metylfenyl)piperazino, 4-(2,4-dimetylfenyl)piperazino, 4-(3,4-dichlór-fenyl)piperazino, 4-(3,4-dimetylfenyl)piperazino, 4-(3-hydroxypropyl)piperazino, 3-metyl-4-fenyl)piperazino, 3-metyl-4-(3-chlór-fenyl)piperazino, 4-benzyl)piperazino, 4-propyl)piperazino, 4-(3-metoxifyenyl)piperazino, 4-(4-metylfenyl)piperazino, 4-(2,5-dimetylfenyl)piperazino, 4-benzhydryl)piperazino, 4-cyklopropyl)piperazino, 4-cyklobutyl)piperazino, 4-cyklopentyl)piperazino, 4-cyklohexyl)piperazino, 4-cykloheptyl)piperazino, 4-n-butyl)piperazino, 4-izobutyl)piperazino, 4-terc.butyl)piperazino, 4-dimethylaminometyl)piperazino, 4-(2-diethylaminometyl)piperazino, 4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazino, 4-(1-fenyletyl)piperazino, 4-etoxykarbonylmetyl)piperazino, 4-(2-fenyletyl)piperazino, 4-(2-cyklohexyletyl)piperazino, 4-(2-dimethylaminometyl)piperazino, 4-(2-hydroxyfenyl)piperazino, 4-(3,4-dimetoxyfenyl)piperazino, 4-izopropyl)piperazino, 3-metyl-4-(3-metoxifyenyl)-piperazino, 4-(4-hydroxyfenyl)piperazino, 3-metyl-4-(3-metylfenyl)piperazino, 4-(3-hydroxyfenyl)piperazino, 4-(2,6-dinitro-4-trifluórmetylfenyl)piperazino, 4-(1-naftyl)piperazino, 4-(2-hydroxyetyl)piperazino, 4-(4-nitrofenyl)piperazino, 4-(4-acetylfenyl)piperazino, 4-etoxy-

karbonyl)piperazino a 4-(4-chlórbenzhydryl)piperazino radikály.

Príkladom substituovaného morfolínového radikálu, ktorý sa môže uviesť je 3,5-dimetylmorfolino radikál.

Príklady substituovaných 1-indolínových radikálov, ktoré sa môžu uviesť, sú 2-karboxy-1-indolín, 6-fluór-1-indolín, 5-bróm-1-indolín, 2,7-dimetyl-1-indolín, 2-metyl-1-indolín, 5-bróm-7-nitro-1-indolín, 5-nitro-1-indolín, 2,3-dimetyl-1-indolín a 6-nitro-1-indolín radikály.

Príklady substituovaných 1,2,3,4-tetrahydrochinolínových radikálov, ktoré sa môžu uviesť sú 2-etoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolín, 2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolín, 6-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolín, 6-fluór-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolín, 4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolín, 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolín a 2-fluór-6-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolín radikály.

Príklady substituovaných 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínových radikálov, ktoré sa môžu uviesť, sú 1-metyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 1-(3,4-dihydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 3-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 1-(3-hydroxy-4-metoxibenzy)-6-dimethylamino-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 3-terc.butyl-6-metoxi-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 1-(3,4-dimetoxybenzyl)-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 1-(3,4-dihydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 6,7-dimetoxy-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 6,7-dihydroxy-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín, 6-hydroxy-7-metoxi-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín a 1-(5-chlór-2-methylaminofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín radikály.

Vhodnými soľami látok so vzorcom (I), v ktorých n je 0, sú všetky kyslé adičné soli. Zvlášť sa možno zmieniť o farmakologicky vhodných soľach anorganických a organických kyselín, ktoré sa obvykle používajú vo farmaceutickej technológii. Farmakologicky nevhodné soli, ktoré môžu byť napríklad vstupnými produktmi procesu prípravy látok podľa tohto vynálezu v priemyselnom meradle sa konvertujú na farmakologicky vhodné soli spôsobmi, ktoré sú odborníkom známe. Vhodné sú vo vode rozpustné a vo vode nerozpustné kyslé adičné soli s kyselinami, ako je 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 fumarová, kyselina jantárová, kyselina šťavelová, kyselina vínna, kyselina embónová, kyselina stearová, kyselina toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová alebo kyselina 3-hydroxy-2-naftoová, s kyselinami použitými pri príprave solí v pomere množstiev, ktorý je ekvimolový alebo sa od neho líši, v závislosti od toho, či kyselina je jednosýtna alebo polysýtna a v závislosti od toho, aká soľ sa požaduje.

Pre látky so vzorcom (I), kde n je 1 alebo 2, sú tiež ako soli vhodné soli so zásadami. Príklady bázičných solí, ktoré možno uviesť, sú soli lítne, sodné, draselné, vápenaté, hlinité, horečnaté, soli titánu, amónia, N-metyl-D-glukamínu alebo guanidínia, znova v pomere množstiev zásad použitých na prípravu týchto solí, ktorý je buď ekvimolový alebo sa od neho líši.

Výhodné sú látky so vzorcom (I), v ktorých R¹ je vodík, R² je vodík, R³ je halogén a n je 0 a ich soli.

Látky so vzorcem (I), v ktorých R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je 1-4C-alkyl, A je etylén alebo propylén, X je CH a n je 0 a ich soli sú zvlášť výhodné.

Jedno uskutočnenie vynálezu s výhodnými látkami zahŕňa látky so vzorcem (I), v ktorých R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3 je halogén, R^4 je 1-4C-alkyl A je 2-4C-alkylén, X je N alebo CH a n je 0, a v ktorých R^5 je 1-4C-alkyl alebo Ar-1-4C-alkyl a R^6 je Ar-1-4C-alkyl, kde Ar je fenyl, furyl alebo fenyl, ktorý je substituovaný s R^7 , R^8 a R^9 , alebo v ktorých R^5 a R^6 spolu, vrátane dusíkového atómu, na ktorý sú oba naviazané, predstavujú nesubstituovaný alebo substituovaný 6-členný heterocyklický kruh, ktorý je vybratý zo skupiny pozostávajúcej z piperidínu, piperazínu, 1,2,3,4-tetrahydrochinolínu a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu, kde - substituovaný piperidino radikál je substituovaný jedným alebo dvoma identickými alebo rôznymi substituentmi, vybratými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, 1-4C-alkoxy, fenylu, fenyl-1-4C-alkylu a fenylu substituovaného s R^7 , R^8 a R^9 ,

- substituovaný piperazino radikál je substituovaný v polohe 4 substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, 1-4C-alkoxykarboxylu, fenylu, fenylu substituovaného s R^7 , R^8 a R^9 , fenyl-1-4C-alkylu a fenyl-1-4C-alkylu substituovaného s R^7 , R^8 a R^9 na fenylom radikáli a benzhydrylu,

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydrochinolínový radikál je substituovaný jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybratými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu a halogénu,

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínový radikál je substituovaný na benzo jadre jedným alebo dvoma substituentmi vybratými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxy, 1-4C-alkoxy a di-1-4C-alkylamino, a kde

R^7 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, halogén alebo nitroskupina,

R^8 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, halogén alebo nitroskupina, a

R^9 je vodík alebo trifluórmetyl,

a soli týchto látok.

Jedno uskutočnenie vynálezu so zvlášť výhodnými látkami zahŕňa látky so vzorcem (I), v ktorých R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je 1-4C-alkyl A je etylén alebo propylén, X je CH a n je 0, a v ktorých R^5 je 1-4C-alkyl alebo benzyl a R^6 je Ar-1-4C-alkyl, kde Ar je fenyl alebo furyl, alebo v ktorých R^5 a R^6 spolu vrátane atómu dusíka, na ktorý sú oba naviazané, predstavujú nesubstituovaný alebo substituovaný 6-členný heterocyklický kruh, ktorý je vybratý zo skupiny pozostávajúcej z piperidínu, piperazínu, 1,2,3,4-tetrahydrochinolínu a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu, kde

- substituovaný piperidino radikál je substituovaný substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z fenylu a benzylu,

- substituovaný piperazino radikál je substituovaný v polohe 4 substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, fenylu substituovaného s R^7 , R^8 a R^9 a benzylu, a

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínový radikál je substituovaný v benzo jadre jedným alebo dvoma 1-4C-alkoxy substituentmi, a kde

R^7 je vodík alebo 1-4C-alkoxy,

R^8 je vodík a

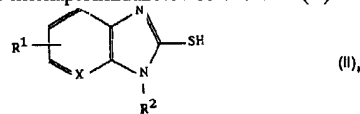
R^9 je vodík,

a soli týchto látok.

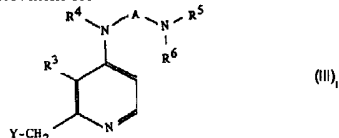
Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy látok so vzorcem (I), v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, n a A majú zmienené významy, a ich soli.

Tento spôsob zahŕňa:

a) reagovanie merkaptimidazolov so vzorcem (II)

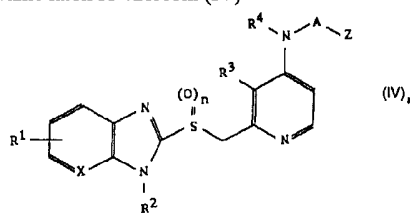


v ktorom R^1 , R^2 a X, n a A majú zmienené významy, s pirolínovými derivátmi III



v ktorých R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a A majú zmienené významy, a Y je vhodná odchádzajúca skupina, alebo zahŕňa

b) reagovanie látok so vzorcem (IV)



v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, n a A majú zmienené významy, a Z je vhodná odchádzajúca skupina, s aminmi $H-N(R^5)R^6$ a (ak látky so vzorcem (I) s $n = 1$ alebo $n = 2$ sú požadované konečné produkty) zahŕňa následne oxidovanie látok s $n = 0$ získaných ako je opísané v odsekoch a) alebo b), a/alebo zahŕňa následne, ak sa to požaduje, konvertovanie získaných látok na soli a/alebo zahŕňa následne, ak sa to požaduje, konvertovanie solí na voľné zlúčeniny.

Pri uvedených reakciách sa východiskové látky môžu použiť samotne, alebo kde je to vhodné, vo forme svojich solí.

Príklady vhodných odchádzajúcich skupín Y a Z, ktoré možno uviesť, sú halogénové atómy, zvlášť chlór alebo hydroxylové skupiny aktivované esterifikáciou (napríklad s kyselinou p-toluénsulfónovou).

Reakcia II s III prebieha vo vhodnom, výhodne polárnom protickom alebo aprotickom rozpúšťadle (ako je napríklad metanol, etanol, izopropanol, dimetylsulfoxid, aceton, dimetylformamid alebo acetonitril) s prídavkom alebo s vylúčením vody. Uskutočňuje sa napríklad v prítomnosti akceptora protónov. Na to sú vhodné hydroxidy alkalických kovov, ako napríklad hydroxid sodný, uhličitany alkalických kovov, ako napríklad uhličitan draselný, alebo terciárne aminy, ako napríklad pyridín, trietylamín alebo etyl-diizopropylamín. Alternatívne sa reakcia môže uskutočňovať bez akceptora protónov, v tomto prípade, v závislosti od povahy východiskových látok, je možné kde je to vhodné, počiatočne odseparovať kyslé adičné soli vo zvlášť čistej forme. Reakčná teplota môže byť medzi 0°C a 150°C , výhodne s teplotami medzi 20°C a 80°C v prítomnosti akceptorov protónov, a medzi 60°C a 120°C , zvlášť pri teplote varu použitého rozpúšťadla, čo je výhodné bez akceptorov protónov. Reakčné časy sú medzi 0,5 a 30 hodinami.

Reakcia látok IV s aminmi $H-N(R^5)R^6$ prebieha podobným spôsobom ako reakcia látok II s látkami III alebo, alternatívne, výhodne bez prídavku rozpúšťadla, s použitím prebytku aminu ako akceptora protónov a rozpúšťadla zároveň. Reakčná teplota je v tomto prípade medzi 60°C a 180°C , výhodne medzi 80°C a 160°C .

Oxidácia sulfidov (látok so vzorcem (I) s $n = 0$) na sulfidy alebo sulfóny (látky so vzorcem (I) s $n = 1$ alebo $n = 2$) prebieha za podmienok pre oxidovanie sulfidov na sulfidy a sulfóny známych odborníkom [v tomto spojení, pozri napríklad J. Drabowicz a M. Mikolajczik, Organic

preparations and procedures int. 14 (1-2). 45 - 89 (1982) alebo E. Block in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E. Časť 1, strany 539 - 608, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980]. Vhodnými oxidačnými reagentmi sú všetky reagenty normálne používané na oxidáciu sulfidov na sulfoxidy a sulfóny, zvlášť peroxokyseliny, ako je napríklad kyselina peroxooctová, kyselina trifluórperoxooctová, kyselina 3,5-dinitroperoxobenzoová, kyselina peroxomaléinová, monoperoxfalát horečnatý alebo výhodne kyselina m-chlórperoxobenzoová.

Reakčná teplota je (v závislosti od reaktivity oxidačného reagenta a stupňa zriedenia) medzi -70 °C a teplotou varu použitého rozpúšťadla, ale výhodne medzi -30 °C a +20 °C. Oxidácia s halogénmi alebo s halogénami (napríklad s vodným roztokom chlórnanu sodného) sa tiež preukázala ako výhodná, a vhodne sa uskutočňuje pri teplotách medzi 0 °C a 50 °C. Reakcia sa uskutočňuje napríklad v inertnom rozpúšťadle, napríklad aromatických alebo chlórovaných uhľovodíkoch, ako je napríklad benzén, toluén, dichlórmetán alebo chloroform, výhodne v esteroch alebo éteroch, ako napríklad etylacetáte, izopropylacetáte alebo dioxáne, alebo v alkoholoch, výhodne v izopropanole.

Sulfoxidy podľa tohto vynálezu sú opticky aktívne látky. Ďalšie centrá chirality môžu byť prítomné v molekule v závislosti od povahy substituentov. Vynález preto zahŕňa aj enantioméry aj diastereoméry a ich zmesi a racemáty. Enantioméry sa môžu oddeliť spôsobom, ktorý je sám osebe známy (napríklad prípravou a separáciou vhodných diastereomérnych látok) (pozri napríklad WO92/08716).

Zlúčeniny II sú opísané napríklad v DE 34 04 610 alebo EP 134 400. Zlúčeniny III sa môžu pripraviť napríklad tak, ako je opísané v príkladoch, ktoré nasledujú alebo analogicky ako v EP 184 322.

Zlúčeniny so vzorcom (IV) sa môžu pripraviť napríklad tak, ako je opísané v príkladoch, ktoré nasledujú z východiskových látok, ktoré sú známe alebo ktoré sa môžu získať analogickým spôsobom.

Nasledujúce príklady podrobne ilustrujú vynález bez jeho ohraničenia. Látky podľa tohto vynálezu a východiskové látky sa môžu pripraviť analogickým spôsobom, ako je opísané v príkladoch.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Konečné produkty

Príklad 1

2-{3-Chlór-4-{N-[2-(N-benzyl-N-etylamo)etyl]-N-metylamo}-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid

2-{3-Chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol (500 mg/1,24 mmol) sa zahrieva v N-etylbenzylamíne (15 ml) pri 140 °C počas 4,5 hodiny. Potom sa prebytok N-etylbenzylamínu odstráni destiláciou za vysokého váku a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (dichlórmetán/metanol, zmes 97/3, ktorá obsahovala 1 ml koncentrovaného NH₃ x aq./l). Zachytené čisté frakcie sa spolu skoncentrovali za váku a rozpustili v malom množstve metanolu, a pridali sa nasýtený éterový roztok kyseliny chlorovodíkovej (1 ml) a diizopropyléter a tuhá látka, ktorá sa tým vyzrážala sa odfiltrovala a vysušila za váku. Výťažok: 200 mg (28 %) látky z názvu tohto príkladu ako bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia >180 °C (rozklad).

Príklad 2

2-{3-Chlór-4-{N-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinoliny)etyl]-N-metylamo}-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid

2-{3-Chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol (500 mg) sa zahrieva v 1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolíne (10 ml) pri 100 °C počas 2,5 hodiny. Prebytok amínu sa odstráni destiláciou za vysokého váku a zostávajúci olejovitý zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (petroléter/etylacetát/metanol, zmes 65/30/5, ktorá obsahovala 1 ml koncentrovaného NH₃ x aq./l). Zachytené čisté frakcie sa spolu skoncentrovali za váku a rozpustili v malom množstve metanolu (5 ml), a pridali sa éterový roztok kyseliny chlorovodíkovej a potom trochu diizopropyléteru. Tuhá látka, ktorá sa tým vyzrážala, sa odfiltrovala a vysušila za vysokého váku. Výťažok: 460 mg (65 %) látky z názvu tohto príkladu ako bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia >240 °C (rozklad).

Príklad 3

2-{3-Chlór-4-{N-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinoliny)etyl]-N-metylamo}-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid (0,1 g) sa rozpustil vo vode (7 ml) a pridali sa nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (1 ml). Takto vytvorená bezfarebná zrazenina sa odfiltrovala, premyla destilovanou vodou a sušila pri 60 °C za vysokého váku. Výťažok: 70 mg (87 %) látky z názvu tohto príkladu s teplotou topenia >88 °C (rozklad).

Príklad 4

2-{3-Metyl-4-{N-[2-(N-(2-furfuryl)-N-metylamo)etyl]-N-metylamo}-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid

Analogicky ako v príklade 1, sa získalo 1,35 g (64 %) látky z názvu tohto odseku s teplotou topenia 212 °C (rozklad) reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol (1,5 g) s N-furfurylmetylaminom (2 ml) po zahrievaní na 100 °C počas 4 hodín.

Príklad 5

2-{3-Chlór-4-{N-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinoliny)etyl]-N-metylamo}-2-pyridyl}-metyltio-1H-imidazo[5,4-b]-pyridín

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako bezfarebný prášok s teplotou topenia 128 až 129 °C (52 %) postupom naznačeným v príklade 2 vychádzajúc z 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-pyridyl}-metyltio-1H-imidazo[5,4-b]-pyridínu a 1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolínu po chromatografii na silikagéli (etylacetát/metanol 4/1).

Príklad 6

2-{3-Chlór-4-{N-[2-(N-benzyl-N-metylamo)etyl]-N-metylamo}-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako amorfny prášok s teplotou topenia 237 až 240 °C (rozklad) postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazolu s N-metylbenzylaminom a po čistení na silikagéli a následnej konverzii na trihydrochlorid.

Príklad 7

2-{3-Chlór-4-{N-[2-(N,N-dibenzylamo)etyl]-N-metylamo}-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako bezfarebný prášok s teplotou topenia olej postupom naznačeným v príklade 2, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazolu s dibenzylaminom.

zylamínom a po chromatografii na silikagéli (petroléter/etylacetát 1/1).

Príklad 8

2-{3-Chlór-4-[N-[2-(N,N-dietyl-amino)-etyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako amorfný prášok s teplotou topenia 245 až 247 °C (rozklad) postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzi-midazolu s dietylami-nom a po chromatografii na silikagéli (etylacetát/metanol 4/1) a následnej konverzii na trihyd-rochlorid.

Príklad 9

2-{3-Chlór-4-[N-[2-(N-metyl-N-fenetylami-no)-etyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihyd-rochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako amorfný prášok s teplotou topenia 239 až 241 °C (rozklad) postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzi-midazolu s N-metyl-fenetylami-nom po čistení na silikagéli (etylacetát/metanol 9/1) a následnej konverzii na trihyd-rochlorid.

Príklad 10

2-{3-Chlór-4-[N-[2-(N-furfuryl-N-metylami-no)-etyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihyd-rochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako hnedastý amorfný prášok s teplotou topenia 239 až 241 °C (rozklad) postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazolu s N-furfuryl-metylami-nom po chroma-tografii na silikagéli (etylacetát/metanol 9/1) a následnej konverzii na trihydrochlorid.

Príklad 11

2-{3-Chlór-4-[N-[2-(4-fenyl-piperidíno)-etyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako amorfný žltkastý prášok s teplotou topenia 55 - 65 °C postupom naznačeným v príklade 2, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzi-midazolu so 4-fenylpiperidínom po čistení na silikagéli (etylacetát/metanol 3/1).

Príklad 12

2-{3-Chlór-4-[N-[2-(4-benzyl-piperidíno)-etyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako viskózný žltkastý olej postupom naznačeným v príklade 2, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazolu so 4-benzylpiperidínom po čistení na silikagéli (etylacetát/metanol 4/1).

Príklad 13

2-{3-Chlór-4-[N-(2-piperidínoetyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako viskózný hnedastý olej postupom naznačeným v príklade 2, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazolu s piperidínom po čistení na silikagéli (etylacetát/metanol 4/1).

Príklad 14

2-{3-Chlór-4-[N-[2-(6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolínyl)etyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako viskózný žltkastý olej postupom naznačeným v príklade 2, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazolu so 6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínom po chromatografii na silikagéli (etylacetát/metanol 4/1).

Príklad 15

2-{3-Chlór-4-[N-[2-(4-fenylpiperazíno)-etyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol hydrochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako amorfný prášok s teplotou topenia 212 až 215 °C (rozklad) postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzi-midazolu so 4-fenylpiperazínom po chromatografii na sili-kagéli (etylacetát/metanol 4/1) a následnej konverzii na hydrochlorid.

Príklad 16

2-{3-Chlór-4-[N-[2-(4-benzylpiperazíno)-etyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako amorfný prášok s teplotou topenia 227 až 230 °C (rozklad) postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzi-midazolu s 4-benzylpiperazínom po chromatografii na sili-kagéli (etylacetát/metanol 4/1) a následnej konverzii na trihydrochlorid.

Príklad 17

2-{3-Chlór-4-[N-[2-(4-(2-metoxifyenyl)piperazíno)etyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihyd-rochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako viskózný olej postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazolu so 4-(2-metoxifyenyl)piperazínom po čistení na silikagéli (etylacetát/metanol 9/1).

Príklad 18

2-{3-Chlór-4-[N-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolínyl)-propyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimi-dazol trihydrochlorid

Látka z názvu tohto príkladu s teplotou topenia 239 až 240 °C (rozklad) sa získala analogicky ako v príklade 2, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(3-chlórpropyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazolu s 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínom a konverziou na trihydrochlorid.

Príklad 19

2-{3-Chlór-4-[N-[3-(N-benzyl-N-metylami-no)-propyl]-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzimidazol trihyd-rochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako amorfný prášok s teplotou topenia 228 až 230 °C (rozklad) postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(3-chlórpropyl)-N-metylami-no]-2-pyridyl}-metyltio-1H-benzi-midazolu s N-metylbenzylami-nom a po čistení na sili-kagéli a následnej konverzii na trihydrochlorid.

Príklad 20

2-{3-Chlór-4-[N-[3-(6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolín)-propyl]-N-metylamo]-2-pyridyl]-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako viskózný žltkastý olej postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(3-chlórpropyl)-N-metylamo]-2-pyridyl]-metyltio-1H-benzimidazolu so 6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínom po chromatografii na silikagéli (petroléter/etylacetát/metanol 2/5/1).

Príklad 21

2-{3-Chlór-4-[N-[3-(4-benzyl-piperidín)-propyl]-N-metylamo]-2-pyridyl]-metyltio-1H-benzimidazol trihydrochlorid

Látka z názvu tohto príkladu sa získala ako viskózný žltkastý olej postupom naznačeným v príklade 1, reagovaním 2-{3-chlór-4-[N-(3-chlórpropyl)-N-metylamo]-2-pyridyl]-metyltio-1H-benzimidazolu so 4-benzylpiperidínom po čistení na silikagéli (etylacetát/metanol 4/1) a konverzií na trihydrochlorid.

Prekurzory

Príklad A

2-{3-Chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-pyridyl]-metyltio-1H-benzimidazol dihydrochlorid

1. 3-Chlór-4-[N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamo]-2-hydroxymetylpyridín

Zmes 3,4-dichlór-2-hydroxymetylpyridínu (J. Med. Chem. 1989, 32, 1970) (2,5 g) v 2-metylamoetanole (30 ml) sa zahrieva na 160 °C v oceľovom autokláve počas 2,5-hodiny, prebytok amínu sa odstráni za vysokého vákuua a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (dichlórmetán/metanol 95/5). Výťažok: 2,3 g ako žltkastý olej.

2. 3-Chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-chlórmetylpyridín hydrochlorid

Roztok tionylchloridu (4 ml) v dichlórmetáne (20 ml) sa po kvapkách pridal k roztoku 3-chlór-4-[N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamo]-2-hydroxymetylpyridínu (2,3 g) v dichlórmetáne (30 ml) pri 0 °C. Teplota sa potom nechala vzrásť na 20 °C (20 min.) a potom sa teplota udržiavala na 40 °C počas 30 minút. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákuua a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (zmes petroléter/etylacetát 7/3, ktorá obsahuje 1 ml konc. NH₃ x aq/l). Výťažok: 2,6 g.

3. Zmes 2-merkaptio-1H-benzimidazolu (1,8 g) a 3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-chlórmetylpyridín hydrochloridu (1,1 g) v izopropanole (40 ml) sa varila počas 1,5-hodiny, rozpúšťadlo sa odstránilo za vákuua, až kým objem nedosiahol 20 ml a do tohto roztoku sa pridal diizopropyl éter (20 ml). Kryštaly, ktoré sa vyzrážali po určitom čase, sa odfiltrovali a sušili za vákuua. Výťažok: 1,2 g látky z názvu príkladu s bodom topenia 202 °C (rozklad).

2-{3-Chlór-4-[N-(3-chlórpropyl)-N-metylamo]-2-pyridyl]-metyltio-1H-benzimidazol dihydrochlorid sa získal analogickým spôsobom.

B. 2-{3-Chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-pyridyl]-metyltio-1H-imidazo[5,4-b]pyridín

Zmes 3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-3-chlórmetylpyridín hydrochloridu (0,96 g) a 2-merkaptio-1H-imidazo[5,4-b]pyridínu (0,5 g) v izopropanole (25 ml) sa zahrieva na 90 °C počas 4 hodín a reakčná zmes sa potom ochladila na 0 °C. Kryštaly, ktoré sa vyzrážali, sa odfiltrovali a premyli malým množstvom studeného izopropanolu. Filtračný koláč sa rozpustil vo vode (30 ml), k roztoku sa pridal nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného (20 ml) a

zmes sa extrahovala s dichlórmetánom. Oddelené extrakty sa odparili do sucha za vákuua a zostávajúci kryštalický zvyšok sa sušil za vysokého vákuua. Výťažok: 0,68 g látky z názvu tohto odseku s teplotou topenia 184 až 185 °C.

Schopnosť priemyselnej aplikácie

Vynikajúca aktivita zlúčenín so vzorcom (I) a ich soli na baktérie helicobacter dáva možnosť použitia týchto látok v humánnej medicíne ako aktívnych látok na liečenie chorôb spôsobených baktériami helicobacter.

Vynález sa preto ďalej týka spôsobu liečenia cicavcov, zvlášť ľudí, trpiacich chorobami spôsobenými baktériami helicobacter. Metóda zahŕňa podávanie terapeuticky účinného a farmakologicky vhodného množstva jednej alebo viacerých látok so vzorcom (I) a/alebo ich farmakologicky vhodných soli chorému jedincovi.

Vynález sa ďalej týka látok so vzorcom (I) a ich farmakologicky vhodných soli na použitie na liečenie chorôb spôsobených baktériami helicobacter.

Vynález podobne zahŕňa použitie látok so vzorcom (I) a ich farmakologicky vhodných soli na výrobu farmaceutických zmesí používaných na liečenie chorôb spôsobených baktériami helicobacter.

Vynález sa ďalej týka farmaceutických prípravkov na kontrolu baktérií helicobacter, ktoré obsahujú jednu alebo viaceré látky so všeobecným vzorcom (I) a/alebo ich farmakologicky vhodné soli.

Z kmeňov helicobacter, na ktorý bola preukázaná účinnosť zlúčeniny so vzorcom (I), sa môže uviesť zvlášť kmeň *Helicobacter pylori*.

Farmaceutické prípravky sa vyrábajú spôsobmi, ktoré sú samé osebe známe a odborníci ich dobre poznajú. Farmakologicky aktívne látky so vzorcom (I) a ich soli (=aktívne látky) sa ako farmaceutické prípravky používajú buď samotné, alebo výhodne v kombinácii s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami, napríklad vo forme tabliet, potáhaných tabliet, kapsúl, emulzií, suspenzií, gélov alebo roztokov, kde obsah aktívnej látky je výhodne medzi 0,1 a 95 % hmotnostných.

Pomocné látky vhodné pre požadované farmaceutické prípravky sú dobre známe odborníkom na základe ich odborných znalostí. Okrem rozpúšťadiel, látok tvoriacich gély, pomocných látok do tabliet a iných vehikul pre aktívne látky, je možné použitie napríklad antioxidantov, disperzantov, emulzifikátorov, protipenivých reagentov, maskovacích príchutí, ochranných látok, solubilizantov, farbív alebo látok na podporu permeability a komplexujúcich reagentov (napríklad cykloextrínov).

Aktívne látky sa môžu podávať napríklad parenterálne (napríklad intravenózne) alebo najmä orálne.

Aby sa dosiahli požadované výsledky, podávajú sa všeobecne aktívne látky v humánnej medicíne v dennej dávke okolo 0,2 až 50, výhodne 1 až 30 mg/kg hmotnosti tela, ak je to vhodné vo forme niekoľkých, výhodne 2 až 6, individuálnych dávok.

V tomto spojení treba zvlášť uviesť ako aspekt podstatný pre vynález, že zlúčeniny so vzorcom (I), v ktorých n je 0 sa preukázali ako aktívne na baktérie helicobacter dokonca pri podaní dávok, ktoré sú nižšie ako dávky, ktoré by sa mali použiť na dosiahnutie inhibície vylučovania žalúdočnej kyseliny - dostatočné na terapeutické účely.

Zlúčeniny so vzorcom (I), v ktorých n je 1 tiež, okrem ich aktivity na baktérie helicobacter, prejavujú inhibičný účinok na vylučovanie žalúdočnej kyseliny. Podľa toho sa tieto látky tiež môžu použiť na liečenie chorôb spôsobených zvýšeným vylučovaním žalúdočnej kyseliny.

Biologické sledovania

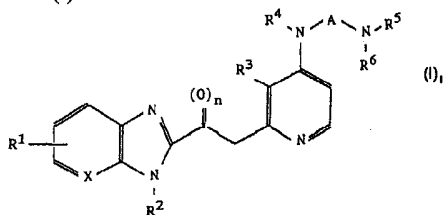
Zlúčeniny so vzorcom (I) sa sledovali na ich aktivitu na *Helicobacter pylori* metódami založenými a metódach opísaných Tomoyuki Iwahi a spol. (Antimicrobial Agents and Chemoterapy, 1991, 490 až 496) s použitím agaru Columbia (Oxoid) a s rastovou periódou 4 dni. Pre sledované látky boli teda zistené hodnoty MIC uvedené v nasledujúcej tabuľke (uvedené čísla zlúčenín sa zhodujú s číslami zlúčenín v opise vynálezu).

Tabuľka

Zlúčenina č.	MIC hodnota (µg/ml)
1	<1
2	<1
3	<1
4	<1
5	<1
6	<1
7	<1
8	<1
9	<1
10	<1
11	<1
12	<1
13	<1
14	<1
15	<1
16	<1
17	<1
18	<1
19	<1
20	<1
21	<1

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované aminoalkylaminopyridíny všeobecného vzorca (I)



v ktorých

R¹ je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, halogén, trifluórmetyl, 1-4C-alkoxy, v ktorom sú fluórom substituované 8 až 4 atómov vodíka, chlórdifluórmetoxy skupina alebo 2-chlór-1,1,2-trifluórmetoxy skupina,

R² je vodík alebo 1-4C-alkyl,

R³ je halogén alebo 1-4C-alkyl,

R⁴ je 1-7C-alkyl,

A je 1-7C-alkylén,

X je N alebo CH₂

n je číslo 0, 1 alebo 2,

a v ktorom

R⁵ je 1-7C-alkyl, 3-8C-cykloalkyl alebo Ar-1-4C-alkyl a

R⁶ je 1-7C-alkyl, 3-8C-cykloalkyl alebo Ar-1-4C-alkyl, kde Ar je fenylyl, furylyl, naftilyl, tetrahydronaftilyl alebo fenylyl, ktorý je substituovaný s R⁷, R⁸ a R⁹, alebo kde

R⁵ a R⁶ spolu vrátane atómu dusíka, ku ktorému sú oba naviazané, predstavujú nesubstituovaný alebo substituovaný 5-, 6- alebo 7-členný heterocyklický kruh, ktorý je vybraný

zo skupiny pozostávajúcej z pyrrolidínu, piperidínu, piperazínu, morfolínu, indolínu, oktahydro-1H-indolu, 1,2,3,4-tetrahydrochinolínu, 1,2,3,4-tetrahydrozochinolínu, dekahydrochinolínu a dekahydrozochinolínu, kde

- substituovaný pyrrolidínový radikál je substituovaný jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkylu, 1-4C-alkoxykarbonylu, 1-4C-alkylkarbonyloxy, hydroxy-1-4C-alkylu, hydroxy- a karboxylu,

- substituovaný piperidínový radikál je substituovaný jedným, dvoma alebo tromi rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, gem.-di-1-4C-alkylu, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkylu, 1-4C-alkoxykarbonylu, 1-4C-alkylkarbonylu, hydroxy-1-4C-alkylu, 1-4C-alkylkarbonyl-1-4C-alkylu, hydroxy-1-4C-alkylu, dihydroxy-1-4C-alkylu, di-1-4C-alkylamínu, di-1-4C-alkylamínu-1-4C-alkylu, pyrrolidínu, piperidínu, pyrrolidinyl-1-4C-alkylu, piperidinyl-1-4C-alkylu, karbamoylu, di-1-4C-alkylaminokarbonylu, piperidínokarbonylu, morfolínokarbonylu, fenyly, fenyly substituovaného s R⁷, R⁸ a R⁹, fenylyl-1-4C-alkylu, benzoylu, benzoylu substituovaného s halogénom, formylu, karboxylu, kyano skupiny, hydroxy, halogénu alebo sulfo skupiny,

- substituovaný piperazínový radikál môže byť substituovaný v polohách 2, 3, 4, 5 alebo 6 s 1-4C-alkylom a je substituovaný v polohe 4 substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, 3-7C-cykloalkylu, 3-7C-cykloalkyl-1-4C-alkylu, 1-4C-alkoxykarbonylu, 1-4C-alkoxykarbonylu-1-4C-alkylu, hydroxy-1-4C-alkylu, di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkylu, halogén-1-4C-alkylu, karbamoylu, fenyly, fenyly substituovaného s R⁷, R⁸ a R⁹, fenylyl-1-4C-alkylu, fenylyl-1-4C-alkylu substituovaného s R⁷, R⁸ a R⁹ na fenylovom radikáli, naftilyly, benzhydryly a benzhydryly substituovaného s halogénom,

- substituovaný morfolínový radikál je substituovaný s jedným, alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi 1-4C-alkyl radikálmi,

- substituovaný 1-indolinyly radikál môže byť substituovaný v polohe 2 a/alebo 3 s karboxylovou skupinou alebo s jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi 1-4C-alkyl radikálmi, a môže byť substituovaný na benzo skupine s jedným alebo dvoma rovnakými, alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, halogénu alebo nitro,

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydrochinolínový radikál, ktorý je substituovaný s jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu a halogénu,

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydrozochinolínový radikál, ktorý môže byť substituovaný v polohách 1, 3 a/alebo 4, jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, karboxylu, fenyly, fenylyl-1-4C-alkylu alebo fenyly, ktorý je substituovaný s R⁷, R⁸ a R⁹ na fenylovom radikáli, a môže byť substituovaný na benzo skupine jedným alebo dvoma substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxy, 1-4C-alkoxy a di-1-4C-alkylamínu, a kde R⁷ je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkylkarbonyl, halogén, 1-4C-alkylamino alebo nitro skupina, R⁸ je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, halogén alebo nitro skupina a

R⁹ je vodík alebo trifluórmetyl,

a soli tejto zlúčeniny.

2. Substituované aminoalkylaminopyridíny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúce

s a t ý m , že R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3 je halogén a n je 0 a jej soli.

3. Substituované aminoalkylaminopyridíny vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je 1-4C-alkyl, A je etylén alebo propylén, X je CH a n je 0 a jej soli.

4. Substituované aminoalkylaminopyridíny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3 je halogén, R^4 je 1-4C-alkyl A je 2-4C-alkylén, X je N alebo CH a n je 0, a v ktorých R^5 je 1-4C-alkyl alebo Ar-1-4C-alkyl a R^6 je Ar-1-4C-alkyl, kde Ar je fenyl, furyl alebo fenyl, ktorý je substituovaný s R^7 , R^8 a R^9 , alebo v ktorých R^5 a R^6 spolu vrátane dusikového atómu, na ktorý sú oba naviazané, predstavujú nesubstituovaný alebo substituovaný 6-členný heterocyklický kruh, ktorý je vybratý zo skupiny pozostávajúcej z piperidínu, piperazínu, 1,2,3,4-tetrahydrochinolínu a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu, kde

- substituovaný piperidino radikál je substituovaný jedným alebo dvoma identickými alebo rôznymi substituentmi, vybratými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, 1-4C-alkoxy, fenylu, fenyl-1-4C-alkylu a fenylu substituovaného s R^7 , R^8 a R^9 ,

- substituovaný piperazino radikál je substituovaný v polohe 4 substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu, 1-4C-alkoxykarbonylu, fenylu, fenylu substituovaného s R^7 , R^8 a R^9 , fenyl-1-4C-alkylu a fenyl-1-4C-alkylu substituovaného s R^7 , R^8 a R^9 na fenylom radikáli a benzhydrylu,

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydrochinolínový radikál je substituovaný jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybratými zo skupiny pozostávajúcej z 1-4C-alkylu a halogénu,

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínový radikál je substituovaný benzo jadrom jedným alebo dvoma substituentmi vybratými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxyly, 1-4C-alkoxyly a di-1-4C-alkylamino, a kde

R^7 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyl, halogén alebo nitro skupina,

R^8 je vodík, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyl, halogén alebo nitro skupina a

R^9 je vodík alebo trifluórmetyl,

a soli tejto látky.

5. Substituované aminoalkylaminopyridíny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je 1-4C-alkyl A je etylén alebo propylén, X je CH a n je 0, a v ktorých R^5 je 1-4C-alkyl alebo benzyl a R^6 je Ar-1-4C-alkyl, kde Ar je fenyl alebo furyl, alebo v ktorých R^5 a R^6 spolu vrátane dusikového atómu, na ktorý sú oba naviazané, predstavujú nesubstituovaný alebo substituovaný 6-členný heterocyklický kruh, ktorý je vybratý zo skupiny pozostávajúcej z piperidínu, piperazínu, 1,2,3,4-tetrahydrochinolínu a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu, kde

- substituovaný piperidino radikál je substituovaný substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z fenylu a benzylu,

- substituovaný piperazino radikál je substituovaný v polohe 4 substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, fenylu substituovaného s R^7 , R^8 a R^9 a benzylu, a

- substituovaný 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínový radikál je substituovaný na benzo jadre jedným alebo dvoma 1-4C-alkoxy substituentmi, a kde

R^7 je vodík alebo 1-4C-alkoxyl,

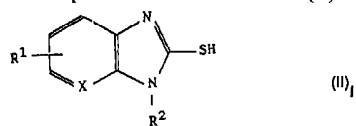
R^8 je vodík a

R^9 je vodík,

a soli tejto látky.

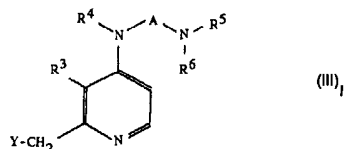
6. Spôsob prípravy substituovaných aminoalkylaminopyridínov všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, n a A majú zmienené významy, a ich soli, ktorý zahŕňa:

a) reagovanie merkaptimidazolov so vzorcom (II)



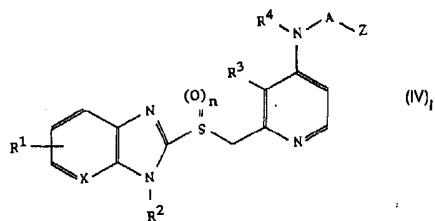
v ktorom R^1 , R^2 a X, n a A majú významy zmienené v nároku 1,

s pikolínovým derivátom III



v ktorom R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a A majú významy zmienené v nároku 1, a Y je vhodná odchádzajúca skupina, alebo zahŕňa:

b) reagovanie látok so vzorcom (IV)



v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, n a A majú významy zmienené v nároku 1, a Z je vhodná odchádzajúca skupina, s aminmi $H-N(R^5)R^6$ a

(ak látky so vzorcom (I) s $n = 1$ alebo $n = 2$ sú požadované konečné produkty) zahŕňa následne oxidovanie látok s $n = 0$ získaných tak, ako je opísané v odsekoch a) alebo b), a/alebo zahŕňa následne, ak sa to požaduje, konvertovanie získaných látok na soli a/alebo zahŕňa následne, ak sa to požaduje, konvertovanie soli na voľné zlúčeniny.

7. Farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje jednu alebo viaceré zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a/alebo ich farmakologicky vhodné soli.

8. Substituované aminoalkylaminopyridíny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a/alebo ich farmakologicky vhodná soľ na použitie na regulovanie baktérií helicobacter.

9. Substituované aminoalkylaminopyridíny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a/alebo ich farmakologicky vhodná soľ na použitie na liečenie a/alebo profylaxiu porúch žalúdka a/alebo vnútornosti.

10. Substituované aminoalkylaminopyridíny vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorej n je 1 a/alebo ich farmakologicky vhodná soľ na použitie na liečenie a/alebo profylaxiu porúch žalúdka a/alebo vnútornosti spôsobených zvýšeným vylučovaním žalúdočnej kyseliny.

Koniec dokumentu