

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

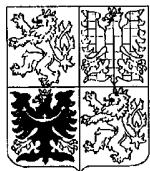
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2224

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.12.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.12.1996 04.02.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/19653375 1997/97101668**

(33) Země priority: **DE EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/07133**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/28299**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 D 487/00

A 61 K 31/41

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE
FABRIK GMBH, Konstanz, DE;

(72) Původce:

Zimmermann Peter, Konstanz, DE;
Senn-Bilfinger Jörg, Konstanz, DE;
Kohl Bernhard, Konstanz, DE;
Hanauer Guido, Konstanz, DE;
Postius Stefan, Konstanz, DE;
Opferkuch Wolfgang, Bochum, DE;
Grundler Gerhard, Konstanz, DE;

(74) Zástupce:

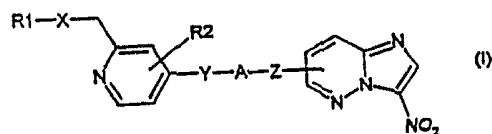
Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Imidazopyridazinové deriváty

(57) Anotace:

Imidazopyridazinové deriváty obecného vzorce I, v nichž jednotlivé symboly mají význam uvedený v hlavním nároku jsou látky, účinné proti bakteriím *Helicobacter* a je tedy možno je užít ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení, k potlačení infekcí uvedenými bakteriemi.



Imidazopyridazinové deriváty

Oblast techniky

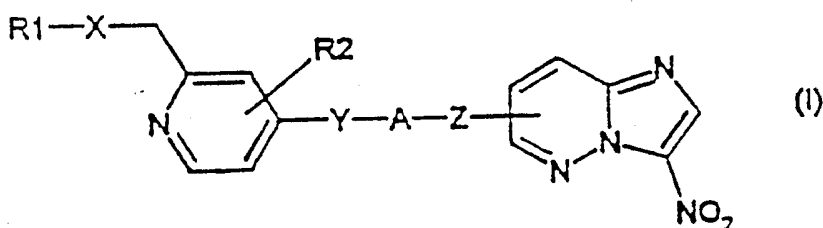
Vynález se týká imidazopyridazinových derivátů, vhodných pro zpracování na farmaceutické prostředky.

Dosavadní stav techniky

V evropském patentovém spisu EP 623 040 se popisují imidazolové deriváty s antibakteriálním účinkem.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří imidazopyridazinové deriváty obecného vzorce I



kde

R1 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, popřípadě substituovaný R11, 1-4C-alkylkarbonyl, 1-4C-alkoxykarbonyl, sulfoskupinu - SO₃H nebo cyklický nebo bicyklický systém, substituovaný R11 a R12 a volený ze skupiny pyrrol, furan, thiofen, pyrazol, imidazol, imidazolin, oxazol, isoxazol, thiazol, thiazolin, isothiazol, triazol, oxadiazol, thiadiazol, thiadiazol-1-oxid, tetrazol, hexopyranozy, benzen, pyridin, pyridin-N-oxid, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, triazin, naftalen, chinolin, chinazolin, chinoxalin,, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, thiazolpyridin a imidazopyridin,

R11 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyskupinu,

1-4C-alkylkarbonyl, aminoskupinu, 1-4C-alkylkarbonyl- aminoskupinu, atom halogenu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkylthioskupinu, 1-4C-alkylsulfinyl, 1-4C-alkyl- sulfonyl, sulfoskupinu, nitroskupinu, guanidinovou skupinu, fenyl, popřípadě substituovaný R111, pyridyl, popřípadě substituovaný R111, imidazolyldion, thiazolyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R111, -N(R112)R113 nebo -CO-N(R112)R113 a

R12 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, hydroxyskupinu, fenyl nebo trifluormethyl

R111 znamená hydroxyskupinu, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, karboxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbonyl, atom halogenu, aminosulfonyl nebo -N(R112)R113,

R112 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, formyl, 1-4C-alkylkarbonyl nebo 1-4C-alkoxykarbonyl a

R113 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl nebo

R112 a R113 tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány piperidinový nebo morfolinový zbytek,

R2 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo atom halogenu,

A znamená 2-7C-alkylenovou skupinu,

X znamená chemickou vazbu, kyslík nebo síru,

Y znamená kyslík, síru nebo N-1-4C-alkyl a

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

jakož i soli těchto sloučenin, jejich N-oxidy a také soli těchto N-oxidů.

1-4C-alkyl znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Jako

příklad je možno uvést butyl, izobutyl, sek.butyl, terc. butyl, propyl, izopropyl, ethyl, methyl.

1-4C-alkylkarbonyl znamená zbytek, který kromě karbonylové skupiny obsahuje některý z svrchu uvedených alkylových zbytků. Jako příklad je možno uvést acetyl.

1-4C-alkoxyskupina je zbytek, který kromě atomu kyslíku obsahuje některý ze svrchu uvedených alkylových zbytků. Jako příklad je možno uvést methoxyskupinu a ethoxyskupinu.

1-4C-alkoxykarbonyl je zbytek, který kromě karbonylové skupiny obsahuje některou ze svrchu uvedených alkoxylových skupin. Jako příklady je možno uvést methoxykarbonyl a ethoxykarbonyl.

Hexopyranozy pro účely vynálezu jsou hexozy, jako galaktoza, mannoza, a zvláště glukosa, které jsou v pyranosidové formě a jsou vázány glykosidovou vazbou na zbytek molekuly. Zvláště výhodná je glukopyranoza.

3-7C-cykloalkyl znamená cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl.

1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyskupina znamená alkokyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, substituovanou další alkokyskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku. Jako příklad lze uvést methoxyethoxyskupinu, ethoxyethoxyskupinu nebo methoxypropoxyskupinu.

1-4C-alkylkarbonalaminoskupina je aminoskupina, substituovaná svrchu uvedenými 1-4C-alkylkarbonylovými zbytky. Příkladem může být acetylaminoskupina.

1-4C-alkylthioskupina obsahuje síru a mimo to některý ze svrchu uvedených 1-4C-alkylových zbytků. Jako příklady je možno uvést methylthioskupinu a ethylthioskupinu.

1-4C-alkylsulfinyl znamená zbytek, který kromě sulfinylové skupiny -SO - obsahuje některý ze svrchu uvedených

alkylových zbytků. Jako příklady lze uvést methylsulfinyl a ethylsulfinyl.

1-4C-alkylsulfonyl znamená zbytek, obsahující sulfonylovou skupinu - SO₂- a mimo to některý ze svrchu uvedených 1-4C-alkylových zbytků. Příkladem mohou být methylsulfonyl a ethylsulfonyl.

Jako příklady 1-4C-alkylových zbytků, substituovaných R111 je možno uvést 2-methoxykarbonylethyl, 2-ethoxykarbonylethyl, methoxykarbonylmethyl, karboxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, methoxyethyl, dimethylaminomethyl a 2-dimethylaminoethyl.

2-7C-alkylenová skupina je alkylenový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 2 až 7 atomů uhlíku. Příkladem mohou být heptylen, isoheptylen, tzn.

2-methylhexylen, hexylen, izohexylen (2-methylpentylen), neo-hexylen (2,2-dimethylbutylen), pentylen, izopentylen (3-methylbutylen), neopentylen (2,2-dimethylpropylen), butylen, izobutylen, sek.butylen, terc. butylen, propylen, izopropylen a ethylen. Výhodnými skupinami jsou ethylen, butylen a zvláště propylen.

Cyklické systémy nebo bicyklické systémy ve významu R1 mohou být vázány na X jakoukoliv polohou. Na druhé straně mohou být substituenty ve významu R11 a R12 rovněž vázány na cyklické nebo bicyklické systémy v jakékoliv poloze. Jako příklady zbytků R1 lze uvést následující skupiny:

2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 1-methyl-3-pyrrolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-methyl-3-furyl, 2-dimethylaminomethyl-5-methyl-3-furyl, 5-(2-dimethylaminoethyl)-2-furyl, 5-methyl-2-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 5-chloro-2-thienyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 1-methyl-3-pyrazolyl, 1-(2-dimethylaminoethyl)-3

-pyrazolyl, 2-imidazolyl, 1-methyl-2-imidazolyl, 5-nitro-1-imidazolyl, 2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl, 4,5-difenyl-1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 4,5-dimethyl-2-oxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3,5-dimethyl-4-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4,5-dimethyl-2-thiazolyl, 4-methyl-5-karboxymethyl-2-thiazolyl, 3,4-dimethyl-2-thiazolyl, 2-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1-methyl-1,2,3-triazol-4-yl, 1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 1-(2-dimethylaminoethyl)-1,2,3-triazol-4-yl, 3-amino-1,2,4-triazol-5-yl, 4-methyl-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-yl, 5-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,5-thiadiazol-4-yl, 1,2,5-thiadiazol-4-yl-1-oxid, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,3-thiadiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-tetrazolyl, 1-methyl-5-tetrazolyl, 1-fenyl-5-tetrazolyl, 1-(2-dimethylaminoethyl)-5-tetrazolyl, 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-tetrazolyl, 1-karboxymethyl-5-tetrazolyl, 1-(2-hydroxyethyl)-5-tetrazolyl, fenyl, 2-amino-4-chlorofenyl, 2-amino-4-trifluoromethylfenyl, 4-acetamidofenyl, 2-aminofenyl, 3-aminofenyl, 4-aminofenyl, 2-bromofenyl, 3-bromofenyl, 4-bromofenyl, 2-chlorofenyl, 3-chlorofenyl, 4-chlorofenyl, 2,5-dichlorofenyl, 2,6-dichlorofenyl, 3,4-dichlorofenyl, 2,3-dichlorofenyl, 2,4-dichlorofenyl, 3,5-dichlorofenyl, 2-chloro-6-methylfenyl, 4-chloro-2-methylfenyl, 2-chloro-4-fluorofenyl, 3-chloro-4-fluorofenyl, 2,4-dimethylfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 2,6-dimethylfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 3,5-dimethylfenyl, 2-ethylfenyl, 4-ethylfenyl,

2-fluorofenyl, 4-fluorofenyl, 3-fluorofenyl, 2-hydroxyfenyl,
4-hydroxyfenyl, 2-hydroxymethylfenyl, 4-hydroxymethylfenyl,
2-isopropylfenyl, 4-isopropylfenyl, 2-methoxyfenyl,
3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 2,5-dimethoxyfenyl, 3,4-dime-
thoxyfenyl, 2-karboxyfenyl, 4-karboxyfenyl, 2-methoxy- karbo-
nylfenyl, 4-nitrofenyl, 2-nitro-4-trifluoromethylfenyl,
2-methylfenyl, 3-methylfenyl, 4-methylfenyl, 4-terc. butylfe-
nyl, 4-methylthiofenyl, 3-dimethylaminomethylfenyl, 3-pipe-
ridinomethylfenyl, 3-karboxymethylfenyl, 4-karboxyethylfenyl,
3-trifluoromethylfenyl, 4-trifluoromethylfenyl, 2-trifluoro-
methylfenyl, 2-trifluoromethoxyfenyl, 4-trifluoromethoxyfe-
nyl, 2-pyridyl, 4-pyridyl, 3-hydroxy-2-pyridyl, 3-karboxy-
2-pyridyl, 5-nitro-2-pyridyl, 3-amino-6-methoxy-2-pyridyl, 5-
trifluoromethyl-2-pyridyl, 3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyri-
dyl, 3-trifluoromethyl-2-pyridyl, 2-pyridyl-1-oxid,
2-pyrimidinyl, 2-amino-4-pyrimidinyl, 4-amino-2-pyrimidinyl,
2,4-diamino-6-pyrimidinyl, 4-amino-6-hydroxy-2-pyrimidinyl,
4,6-dihydroxy-2-pyrimidinyl, 2,4-dihydroxy-5-pyrimidinyl,
2-amino-4-ethylamino-6-pyrimidinyl, 4-methyl-2-pyrimidinyl,
4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-ethylthio-6-methyl-4-pyrimidi-
nyl, 2-hydroxy-4-pyrimidinyl, 5-methoxy-4-pyrimidinyl,
4-trifluoromethyl-2-pyrimidinyl, 1,3,4-triazin-2-yl, 5,6-di-
hydroxy-1,3,4-triazin-2-yl, 1-naftyl, 2-naftyl, 2-chinolyl,
8-chinolyl, 7-trifluoromethyl-4-chinolyl, 4-chinazolyl,
4-hydroxy-2-chinazolyl, 2-chinoxalyl, 2-benzimidazolyl,
5-methyl-2-benzimidazolyl, 5-nitro-2-benzimidazolyl,
5-sulfo-2-benzimidazolyl, 5-methoxy-2-benzimidazolyl,
5-(2-thiazolyl)-2-benzimidazolyl, 5-methylthio-2-benzimidazo-
lyl, 5-methylsulfonyl-2-benzimidazolyl, 2-benzoxazolyl, 2-be-
nzothiazolyl, 5-chloro-2-benzothiazolyl, 6-nitro-2-benzothia-

zolyyl, 6-amino-2-benzothiazolyyl, 6-methoxy-2-benzothiazolyyl, 6-ethoxy-2-benzothiazolyyl a 2-imidazopyridyl.

Jako příklady substituentů R1 v případě, že běží o alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, substituovaný R11 lze uvést následující skupiny:

2-hydroxyethyl, 2-karboxyethyl, 2-aminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, 2-acetylaminoethyl, cyklopropylmethyl, 2-oxopropyl a 2,2,2-trifluoroethyl.

Vhodné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují a-
diční soli s kyselinami i soli s bazemi. Z adičních solí s kyselinami je nutno zvláště uvést farmakologicky přijatelné soli anorganických a organických kyselin, které se obvykle užívají ve farmacii. Farmakologicky nepřijatelné soli, které mohou být získány jako výsledné produkty, například při průmyslové přípravě sloučenin podle vynálezu je možno známým způsobem převést na farmaceuticky přijatelné soli. Přijatelnými solemi jsou například ve vodě rozpustné i ve vodě nerozpustné soli s kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, dusičná, sírová, octová, citronová, D-glukonová, benzoová, 2-(4-hydroxybenzoyl), benzoová, másečná, sulfosalicylová, maleinová, laurová, jablečná, fumarová, jantarová, šťavelová, vinná, embonová, stearová, toluensulfonová, methansulfonová nebo 3-hydroxy-2-naftoová, tyto kyseliny se pro tvorbu solí používají podle požadovaného typu soli v ekvimolárním kvantitativním množství.

V případě sloučenin obecného vzorce I, které obsahují karboxylové skupiny nebo sulfoskupiny je možno připravit také soli s bazemi. Příkladem solí s bazemi mohou být soli lithné, sodné, draselné, vápenaté, hlinité, hořečnaté, titaničité, amonné, soli s megluminem nebo guanidiniové soli, v tomto

případě se base užije v ekvimulárním kvantitativním množství nebo v množství odlišném.

Jedno provedení (provedení a) sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny vzorce I, v němž X znamená chemickou vazbu a R1 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo 1-4C-alkyl substituovaný R11.

Další provedení, provedení b vynálezu tvoří sloučeniny vzorce I, v nichž X znamená atom kyslíku a R1 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl.

Další provedení, provedení c vynálezu tvoří sloučeniny vzorce I, v němž X znamená atom síry.

Podle dalšího provedení náleží do rozsahu vynálezu sloučeniny obecného vzorce I podle provedení d, v němž Y znamená atom kyslíku a Z rovněž znamená atom kyslíku.

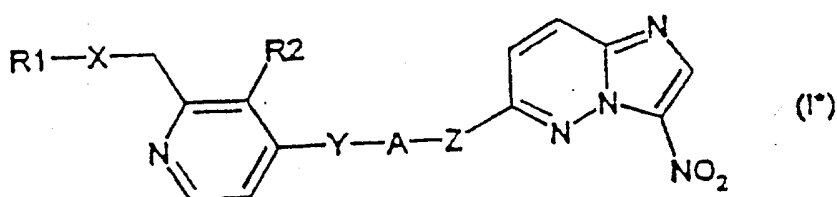
Další provedení e vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, v němž Y znamená atom síry a Z rovněž znamená atom síry.

Další provedení f je tvořeno sloučeninami obecného vzorce I, v němž Y znamená N-1-4C-alkyl a Z znamená atom síry.

Výhodné provedení sloučenin obecného vzorce I je provedení, v němž se substituent R2 nachází v poloze 3 pyridinového kruhu.

Další výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž je skupina -Y-A-Z- spojující zbytek molekuly s pyridinovým kruhem vázána na 3-nitroimidazo/1,2-b/pyridazin v poloze 6.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I*



kde

R1, R2, A, X, Y a Z mají svrchu uvedený význam,
jakož i soli těchto sloučenin, jejich N-oxidy a soli
těchto N-oxidů.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I nebo I* jsou
ty látky, v nichž A znamená ethylenovou nebo propylenovou
skupinu.

Výhodnou skupinu sloučenin tvoří také ty sloučeniny
obecného vzorce I, v nichž

R1 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkyl, sub-
stituovaný R11, 1-4C-alkylkarbonyl, sulfskupinu, nebo cyk-
lický nebo bicyklický systém, substituovaný R11 a R12 a zvo-
lený ze skupiny pyrrol, furan, thiofen, pyrazol, imidazol,
imidazolin, oxazol, isoxazol, thiazol, thiazolin, isothiazol,
triazol, oxadiazol, thiadiazol, thiadiazol-1-oxid, tetrazol,
hexopyranozy, benzen, pyridin, pyridin-N-oxid, pyridazin,
pyrimidin, pyrazin, naftalen, chinolin, chinazolin, chinoxa-
lin, benzimidazol, thiazolopyridin a imidazopyridin, při čemž

R11 znamená vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl,
1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-al-
kylkarbonyl, aminoskupinu, 1-4C-alkylkarbonylaminoskupinu,
atom halogenu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, hydro-
xyskupinu, karboxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-al-
kylthioskupinu, 1-4C-alkylsulfonyl, nitroskupinu, fenyl,

fenyl, substituovaný R111, pyridyl, pyridyl, substituovaný R111, imidazolyldion, thiazolyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R111, -N(R112)R113 nebo - CO-N(R112)R113,

R12 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl,
5 1-4C-alkoxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo fenyl,

R111 znamená hydroxyskupinu, 1-4C-alkyl,
1-4C-alkoxyskupinu, karboxyskupinu, atom halogenu, aminosulfonyl nebo - N(R112) R113,

10 R112 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl,
1-4C-alkylkarbonyl nebo 1-4C-alkoxykarbonyl a

R113 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R2 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo atom
halogenu,

15 A znamená 2-7C-alkylenovou skupinu,
X znamená chemickou vazbu, kyslík nebo síru,
Y znamená atom kyslíku nebo síry nebo N-1-4C-alkyl,
Z znamená atom kyslíku nebo síry,
jakož i soli těchto sloučenin, jejich N-oxidy a také
20 soli těchto N-oxidů.

Zvláště výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu
tvoří ty látky obecného vzorce I, v nichž

R1 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R11, 1-4C-alkylkarbonyl, sulfoskupinu, nebo cyklický nebo bicyklický systém substituovaný R11 a R12 a volený
25 ze skupiny imidazol, tetrazol, hexopyranozy, pyridin, pyridin-N-oxid, pyrimidin, benzimidazol a thiazolopyridin,

R11 znamená vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbonyl, aminoskupinu, atom halogenu, trifluormethyl,
30

hydroxyskupinu, karboxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkylthioskupinu, 1-4C-alkylsulfonyl, fenyl, fenyl, substituovaný R111, pyridyl, pyridyl, substituovaný R111, imidazolyl-dion, thiazolyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R111 nebo
5 -N(R112)R113,

R12 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, aminoskupinu, nebo hydroxyskupinu,

R111 znamená hydroxyskupinu, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyskupinu nebo -N(R112)R113,

10 R112 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo 1-4C-alkylkarbonyl a

R13 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R2 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo atom halogenu,

15 A znamená 2-5C-alkylenovou skupinu

X znamená chemickou vazbu, atom kyslíku nebo síry,

Y znamená atom kyslíku nebo síry nebo N-1-4C-alkyl,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

20 jakož i soli těchto sloučenin, jejich N-oxidy a také soli těchto N-oxidů.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou zejména ty sloučeniny obecného vzorce I*, v nichž

25 R1 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R11, 1-4C-alkylkarbonyl, sulfoskupinu nebo cyklický nebo bicyklický systém, substituovaný R11 a R12 a volený ze skupiny imidazol, tetrazol, pyridin, pyrimidin a benzimidazol,

30 R11 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkylthioskupinu, 1-4C-alkylsulfonyl, fenyl, fenyl,

substituovaný R111, pyridyl, pyridyl, substituovaný R111 nebo thiazolyl,

R12 znamená atom vodíku,

R111 znamená hydroxyskupinu nebo 1-4C-alkyl

R2 znamená 1-4C-alkyl nebo atom halogenu,

A znamená 2-4C-alkylenovou skupinu,

X znamená jednoduchou chemickou vazbu, atom kyslíku nebo atom síry,

Y znamená atom kyslíku, atom síry nebo N-1-4C-alkyl,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

jakž i soli těchto sloučenin, jejich N-oxidy a také soli těchto N-oxidů.

05.11.99

P ř í k l a d y p r o v e d e n í v y n á l e z u

Příklady sloučenin souvisejících s předloženým vynálezem, jsou uvedeny v následujících Tabulkách; jmenovitě v Tabulce 1); až v Tabulce 29).

T a b u l k a 1)

Sloučeniny dle vzorce I^x; ve kterém X = vazebná spojovací čárka; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R ₁	R ₂	Y	A	Z
H	methyl	O	ethylen	O
H	methyl	O	propylen	O
H	chlor	O	ethylen	O
H	chlor	O	propylen	O
H	methyl	O	ethylen	S
H	methyl	O	propylen	S
H	chlor	O	ethylen	S
H	chlor	O	propylen	S
H	methyl	S	ethylen	S
H	methyl	S	propylen	S
H	chlor	S	ethylen	S
H	chlor	S	propylen	S

Pokračování Tabulky 1); na další straně.

Pokračování Tabulky 1); z předešlé strany.

R_1	R_2	Y	A	Z
H	methyl	N-methyl	ethylen	S
H	methyl	N-methyl	propylen	S
H	chlor	N-methyl	ethylen	S
H	chlor	N-methyl	propylen	S

T a b u l k a 2)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = O; Y = O; Z = O;
A = ethylen; s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl

Pokračování Tabulky č.2); na další straně.

Pokračování Tabulky 2); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 3)

Sloučeniny dle vzorce I^x; ve kterém X = O; Y = O; Z = O;
a A = propylen; s následujícími, níže uvedenými významy:

R ₁	R ₂
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor

Pokračování Tabulky 3); na další straně.

Pokračování Tabulky 3); z předcházející strany.

R_1	R_2
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 4)

Sloučeniny dle vzorce I^X ; ve kterém $X = S$; $Y = O$; $Z = O$;
 $A = \text{ethylen}$; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl

Pokračování Tabulky 4); na další straně.

Pokračování Tabulky 4); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor

Pokračování Tabulky 4); na další straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 4); z předcházející strany.

R_1	R_2
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 5)

Sloučeniny dle vzorce I^X ; ve kterém $X = S$; $Y = O$; $Z = O$;
 $A =$ propylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl

Pokračování Tabulky 5); na další straně.

Pokračování Tabulky 5); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor

Pokračování Tabulky 5); na delší straně.

Pokračování Tabulky 5); z předcházející strany.

R_1	R_2
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 6)

Sloučeniny dle vzorce L^X ; ve kterém $X = O$; $Y = O$; $Z = S$;
 $A = \text{ethylen}$; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl

Pokračování Tabulky 6); na další straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 6); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 7)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = O; Y = O; Z = S;
A = propylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R ₁	R ₂
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor

Pokračování Tabulky 7); na další straně.

Pokračování Tabulky 7); z předcházející strany.

R_1	R_2
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 8)

Sloučeniny dle vzorce I^x; ve kterém $X = S$; $Y = O$; $Z = S$;
 $A =$ ethylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl

Pokračování Tabulky 8); na další straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 8); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyrididyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor

Pokračování Tabulky 8); na další straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 8); z předcházející strany.

R_1	R_2
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 9)

Sloučeniny dle vzorce I^x; ve kterém X = S; Y = O; Z = S;
A = propylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl

Pokračování Tabulky 9); na následující straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 9); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor

Pokračování Tabulky 9); na následující straně.

Pokračování Tabulky 9); z předcházející strany.

R_1	R_2
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 10)

Sloučeniny dle vzorce I^X ; ve kterém $X = O$; $Y = N$ -methyl;
 $Z = S$; $A =$ ethylen; a s následujícími, níže uvedenými vý-
 znamy ::

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl

Pokračování Tabulky 10; na následující straně.

Pokračování Tabulky 10); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

05.11.99

T a b u l k a 11)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = O; Y = N-methyl;
Z = S; A = propylen; a s následujícími, níže uvedenými vý-
znamy:

R ₁	R ₂
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyrididyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor

Pokračování Tabulky 11); na následující straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 11); z předcházející strany.

R_1	R_2
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 12)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = O; Y = S; Z = S;
A = ethylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl

Pokračování Tabulky 12); na následující straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 12); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor

Pokračování Tabulky 12); na následující straně.

Pokračování Tabulky 12); z předcházející strany.

R_1	R_2
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 13)

Sloučeniny dle vzorce I^X ; ve kterém $X = O$; $Y = S$; $Z = S$;
 $A =$ propylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl

Pokračování Tabulky 13); na následující straně.

Pokračování Tabulky 13); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
4-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor

Pokračování Tabulky 13); na následující straně.

Pokračování Tabulky 13); z předcházející strany.

R_1	R_2
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 14)

Sloučeniny dle vzorce L^X ; ve kterém $X = S$; $Y = S$; $Z = S$;
 $A = \text{ethylen}$; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl

Pokračování Tabulky 14); na následující straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 14); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 15)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = S; Y = S; Z = S;
A = propylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R ₁	R ₂
methoxyethoxyethyl	methyl
acetyl	methyl
2-pyrimidinyl	methyl
2-benzimidazolyl	methyl
H	methyl
methyl	methyl
methoxyethyl	methyl
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	methyl
4-pyridyl	methyl
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	methyl
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	methyl
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	methyl
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	methyl
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
methoxyethoxyethyl	chlor
acetyl	chlor
2-pyrimidinyl	chlor
2-benzimidazolyl	chlor

Pokračování Tabulky 15); na následující straně.

Pokračování Tabulky 15); z předcházející strany.

R_1	R_2
H	chlor
methyl	chlor
methoxyethyl	chlor
1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl	chlor
4-pyridyl	chlor
5-methylthio-benzimidazol-2-yl	chlor
5-(thiazol-2-yl)-benzimidazol-2-yl	chlor
5-methylsulfonyl-benzimidazol-2-yl	chlor
1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl	chlor
1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 16)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = O; Y = O; Z = O;
A = ethylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

R_1	R_2
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl

Pokračování Tabulky 16); na následující straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 16); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminoethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2.2.2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 16); na následující straně.

Pokračování Tabulky 16); z předcházející strany..

R_1	R_2
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 17)

Sloučeniny dle vzorce I^X; v němž $X = O$; $Y = O$; $Z = O$;
 $A =$ propylen; a s následujícími, níže uvedenými významy ::

R_1	R_2
2-hydroxyethyl	methyl

Pokračování Tabulky 17); na následující straně.

Pokračování Tabulky 17); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2.2.2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor
2-diethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 17); na následující straně.

Pokračování Tabulky 17); z předcházející strany..

R ₁	R ₂
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 18)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = S, Y = O, Z = O;
A = ethylen; a s následujícími, níže uvedenými významy ::

Pokračování Tabulky 18); na následující straně.

Pokračování Tabulky 18); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2.2.2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-diom-5-yl	methyl
4,5-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 18); na následující straně.

Pokračování Tabulky 18); z předcházející strany.

R_1	R_2
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 19)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = S; Y = O; Z = O;
A = propylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

Pokračování Tabulky 19); na následující straně.

Pokračování Tabulky 19); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminomethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2,2,2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 19); na následující straně.

Pokračování Tabulky 19); z předcházející strany.

R_1	R_2
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 20)

Sloučeniny dle vzorce I^x; ve kterém X = O; Y = O; Z = S;
A = ethylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

Pokračování Tabulky 20); na následující straně.

Pokračování Tabulky 20); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminomethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2,2,2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 20); na následující straně.

Pokračování Tabulky 20); z předcházející strany.

R_1	R_2
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 21)

Sloučeniny dle vzorce I^X ; ve kterém $X = O$; $Y = O$; $Z = S$;
 $A = \text{propylen}$; a s následujícími, níže uvedenými významy:

Pokračování Tabulky 21); na následující straně.

Pokračování Tabulky 21); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminoethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2.2.2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 21); na následující straně.

Pokračování Tabulky 21); z předcházející strany..

R_1	R_2
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 22)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = S; Y = O; Z = S;
A = ethylen; a s následujícími, níže uvedenými významy ::

Pokračování Tabulky 22); na následující straně.

Pokračování Tabulky 22); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminomethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2,2,2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 22); na následující straně.

Pokračování Tabulky 22); z předcházející strany.

R_1	R_2
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 23)

Sloučeniny dle vzorce I^x; ve kterém X = S; Y = O; Z = S;
A = propylen; a s následujícími, níže uvedenými významy:

Pokračování Tabulky 23); na následující straně.

Pokračování Tabulky 23); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminoethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2.2.2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 23); na následující straně.

Pokračování Tabulky 23); z předcházející strany.

R_1	R_2
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 24)

Sloučeniny dle vzorce I^X ; ve kterém $X = O$; $Y = N$ -methyl;
 $Z = S$; $A =$ ethylen; a s následujícími, níže uvedenými
významy::

Pokračování Tabulky 24); na následující straně.

Pokračování Tabulky 24); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminomethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2,2,2-trifluoroethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 24); na následující straně.

05.11.99

Pokračování Tabulky 24); z předcházející strany.

R_1	R_2
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 25)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = O; Y = N-methyl;
Z = S; A = propylen; a s následujícími, níže uvedenými
významy:

Pokračování Tabulky 25); na následující straně.

Pokračování Tabulky 25); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminomethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2,2,2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 25); na následující straně.

Pokračování Tabulky 25); z předcházející strany.

R_1	R_2
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 26)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = O; Y = S; Z = S;
A = ethylen; a s následujícími, níže uvedenými významy.

Pokračování Tabulky 26); na následující straně.

Pokračování Tabulky 26; z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2.2.2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 26); na následující straně.

Pokračování Tabulky 26); z předcházející strany.

R_1	R_2
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 27)

Sloučeniny dle vzorce I^x; ve kterém X = O; Y = S; Z = S;
A = propylen; s následujícími, níže uvedenými významy:

Pokračování Tabulky 27); na následující straně.

Pokračování Tabulky 27); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2.2.2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 27); na následující straně.

Pokračování Tabulky 27); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 28)

Sloučeniny dle vzorce I^x; ve kterém X = S; Y = S; Z = S;
A = ethylen; a s následujícími, níže uvedenými významy :

Pokračování Tabulky 28); na následující straně.

Pokračování Tabulky 28); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2.2.2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 28); na následující straně.

Pokračování Tabulky 28); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2,2,2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

T a b u l k a 29)

Sloučeniny dle vzorce I^X; ve kterém X = S; Y = S; Z = S;
A = propylen; a s následujícími, níže uvedenými významy :

Pokračování Tabulky 29); na následující straně.

Pokračování Tabulky 29); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-hydroxyethyl	methyl
2-karboxyethyl	methyl
2-aminoethyl	methyl
2-dimethylaminoethyl	methyl
2-diethylaminoethyl	methyl
2-acetylaminomethyl	methyl
cyklopropylmethyl	methyl
2-oxopropyl	methyl
2.2.2-trifluorethyl	methyl
imidazol-2,4-dion-5-yl	methyl
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	methyl
4-methylpyrimidin-2-yl	methyl
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	methyl
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	methyl
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	methyl
2-hydroxyethyl	chlor
2-karboxyethyl	chlor
2-aminoethyl	chlor
2-dimethylaminoethyl	chlor

Pokračování Tabulky 29); na následující straně.

Pokračování Tabulky 29); z předcházející strany.

R ₁	R ₂
2-diethylaminoethyl	chlor
2-acetylaminoethyl	chlor
cyklopropylmethyl	chlor
2-oxopropyl	chlor
2.2.2-trifluorethyl	chlor
imidazol-2,4-dion-5-yl	chlor
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	chlor
4-methylpyrimidin-2-yl	chlor
4,6-diaminopyrimidin-2-yl	chlor
4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl	chlor
1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-chlorpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(3-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor
1-(4-methoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl	chlor

a sole sloučenin uvedených v Tabulkách 1; yž 29; a jejich N-oxidy; a také sole N-oxidů.

Sloučeniny, zahrnuté do vynálezu, mohou být připraveny analogicky, za použití postupů popsaných v rámci Mezinárodních patentových přihlášek WO 95/34554; a WO 95/15324; nebo za použití výchozích sloučenin popsaných ve zmíněných patentových přihláškách; nebo získaných analogicky.

Zejména sloučeniny, zahrnuté do vynálezu, mohou být připraveny postupy, popsaných podrobněji v následujících Příkladech, nebo za použití analogických stupňů přípravy; a reakcí výchozích sloučenin; které lze získat analogicky.

Následující Příklady; popsané na dalších stranách, demonstrují vynález ve větších podrobnostech, bez jakéhokoliv omezení.

Teplota tání; (t.t.)	=	teplota tání;
Min značí	=	minutu(minuty)
h značí	=	hodinu(hodiny)
dec(rozkład)	=	rozkład
DBU (zkratka)	=	1,8-diazabicyklo/5,4.0/-undek-7-en

Výše zmíněné „Příklady“ uvedeny na dalších stranách.

P ř í k l a d y

V ý c h o z í s l o u č e n í n y

P ř í k l a d A1)

Příprava /4-(3-merkaptopropylsulfanyl)-3-methylpyridin-2-yl/-methanolu

Roztok, připravený rozpuštěním 691,0 g; (5,0 molu); uhlíčitanu draselného; v 1,50 litru vody; se smíchá v atmosféře dusíku se 432,80 g; (4,0 moly); 1,3-propandithiolu; a vzniklá reakční směs se zahřeje na teplotu 80,0°C.

Poté se ku zmíněné směsi přidá po kapkách, při výše uvedené teplotě; a za intenzivního míchání; v průběhu 2,0 hodin; roztok, připravený rozpuštěním 194,10 g; (1,0 molu); (4-chlor-3-methylpyridin-2-yl)-methanolu.hydrochloridu; ve 400,0 ml vody. Tato reakční směs se dále míchá při teplotě 80,0 - 85,0°C; ještě po dobu 18,0 hodin.

Po skončení výše uvedené operace, se reakční směs ochladí na teplotu místnosti; a po oddělení organické a vodné fáze, se organická fáze smíchá se 1,50 litry toluenu; a poté se 2x promyje vždy s 1,0 litrem vody. Organická fáze se poté extrahuje se 2,0 litry; 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové; a po oddělení fáze s kyselinou chlorovodíkovou, se tato vrstva zahustí; a získaný zbytek se překrystalizuje z isopropanolu.

Získá se 159,0 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve výtěžku 60,0%.

Zmíněný surový produkt je použit dále bez jakéhokoliv čištění, pro syntesu sloučeniny; popsané dále v rámci Příkladu 1).

P ř í k l a d A2)

Příprava 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfenyl)-propylsulfenyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 15,0 g; (38,30 mmolu); { 3-methyl-4-/3-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfenyl)-propylsulfenyl/-pyridin-2-yl} - methanolu; ve 400,0 ml; bezvodého dichlormethanu; se přidá po kapkách; při teplotě místnosti; roztok, připravený rozpuštěním 3,60 ml; (49,80 mmolu); thionylchloridu; ve 30,0 ml dichlormethanu; a vzniklá reakční směs se poté míchá po dobu 18,0 hodin.

Po skončení výše popsané operace, se reakční směs ochladí na teplotu 0°C; a po opatrném přidání; (po kapkách); 100,0 ml; vodného roztoku uhličitanu sodného, se oddestiluje dichlormethan.

Zbývá suspenze se poté smíchá se 400,0 ml vody; a míchá se při teplotě 0°C po dobu 30,0 minut. Vzniklá sraženina se odfiltruje; promyje se s vodou; a poté, co se vysuší za vakua při teplotě 40,0°C; se nasuspenduje do 300,0 ml; acetonu; a následně se odfiltruje a vysuší.

Získá se 15,30 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě béžově zbarvené, práškovité látky; ve výtěžku 97,0%.

Teplota tání : 155,0 - 156,0°C;

P ř í k l a d B1)

Příprava 3-(2,3-dimethyl-1-oxypyridin-4-yl-oxy)-propan-1-olu

Ku suspenzi, připravené smícháním 24,0 g; (0,80 molu); hydridu sodného; (ve formě 80%ní suspenze); se 110,0 ml; dimethylformamidu, se přidá po kapkách, při teplotě 0°C; během 2,0 hodin; roztok, připravený rozpuštěním 193,0 ml; (2,66 molu); 1,3-propendiolu; v 50,0 ml; bezvodého dimethylformamidu.

Vzniklá reakční směs; ve formě suspenze, se poté míchá při teplotě místnosti; po dobu 18,0 hodin; a poté se zahřeje na teplotu 50,0°C.

Po skončení výše popsané operace, se ku směsi přidá po částech, během 15,0 minut; 84,0 g; (0,53 molu); 4-chlor-2,3-dimethylpyridin-1-oxidu; a tato reakční směs se poté zahřívá; za stálého míchání, při teplotě 120,0°C; po dobu 1,50 hodiny.

Po následném ochlazení na teplotu 50,0°C; se ku směsi přidá 500,0 ml methanolu; a vzniklá sůl se odfiltruje; a promyje se s methanolem. Získaný filtrát se zahustí destilací za vysokého vakuu; a poté se zbytek přečistí chromatografií na silikagelu, za použití gradientové eluce; t.j. postupně se směsí ethylacetát : methanol : amoniak; v poměrech 19 : 1,0 : 0,60; dále se směsí ethylacetát : methanol : amoniak; v poměrech 18 : 3,0 : 0,60; a nakonec se směsí ethylacetát : methanol : amoniak; v poměrech 15 : 5,0 : 0,40.

Izolované frakce $R_f = 0,25$; (ethylacetát : methanol : amoniak; v poměrech 50,0 : 20 : 1,0;); se zahustí; a dále se pokaždé rozpustí 2x v 250 ml toluenu; a opět se pokaždé zahustí.

Získá se 76,20 g; v nadpise uvedené; žádané sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 72,0%.

Teplota tání : 72,0 - 84,0°C;

Zmíněný surový produkt se použije v následujících reakcích bez jakéhokoliv dalšího čištění.

P ř í k l a d B2)

Příprava 3-(2-hydroxymethyl-3-methylpyridin-4-yl-oxy)-propan-1-olu

Směs, připravená smícháním 47,0 g; (0,24 molu); 3-(2,3-dimethyl-1-oxypyridin-4-yl-oxy)-propan-1-olu; a 176,0 ml ; (1,87 molu); acetanhydridu; se zahřívá při teplotě 90,0°C; po dobu 5,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace, se přebytek acetanhydridu oddestiluje; a vzniklý zbytek se vyjme do směsi 40,0 ml; vody; a 100,0 ml; koncentrované kyseliny chlorovodíkové; a tato směs se zahřívá při teplotě 80,0°C; po dobu 16,0 hodin.

Následně, po ochlazení na teplotu místnosti; se 3x vytřepe vždy se 150,0 ml; isopropanolu; a opět se zahustí pomocí vodní vakuové vývěvy.

Získaná sraženina se odfiltruje; promyje se s isopropanolem; a vysuší. Tímto způsobem se získá 32,0 g; hydrochloridu, který se nasuspenduje do 500,0 ml isopropanolu, a po smíchání s 38,0 g; uhličitanu draselného, se vzniklá směs míchá při teplotě 80,0°C; po dobu 1,50 hodiny.

Ještě horký roztok se zfiltruje; a získaný filtrát se zahustí do sucha.

Získá se 26,50 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 56,0%.

Teplota tání :: 65,0 - 70,0°C;

Zmíněný surový produkt se použije v následujících reakcích bez jakéhokoliv dalšího čištění.

05.11.99

P ř í k l a d B3)

Příprava /4-(3-chlorpropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)-methanolu

S t u p e ň a)

Příprava 2-chlormethyl-4-(3-chlorpropoxy)-3-methyl-pyridinu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 2,50 g; (12,60 mmolu); 3-(2-hydroxymethyl-3-methylpyridin-4-yl-oxy)-propan-1-olu; ve 20,0 ml; dichlormethanu; se přidá po kapkách; při teplotě 0°C; roztok; připravený rozpuštěním 2,30 ml; (31,70 mmolu); thionylchloridu; v 5,0 ml dichlormethanu; a vzniklá reakční směs se následně míchá při teplotě místnosti; po dobu 16,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace, se ku reakční směsi přidá 20,0 ml; vody; a pH směsi se upraví pomocí roztoku hydrogenuhličitanu sodného; na hodnotu 8,0.

Poté se reakční směs 3x extrahuje, vždy se 20,0 ml dichlormethanu. Po oddělení organické a vodné fáze, se organické extrakty promyjí s vodou; vysuší se se síranem hořečnatým; a následně se zahustí.

Zbytek; (2,80 g); ve formě látky olejovité konzistence; se použije v následujícím Stupni b); bez jakéhokoliv dalšího čištění.

S t u p e ň b)

Příprava 4-(3-chlorpropoxy)-3-methylpyridin-2-yl-methylacetátu

Směs, připravená smícháním 2,80 g; (11,90 mmolu); 2-chlor-methyl-4-(3-chlorpropoxy)-3-methyl-pyridinu; získaného ve formě látky olejovité konzistence v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně a); se 20,0 ml; ledové kyseliny octové; a 2,30 g (23,90 mmolu); octanu draselného; se zahřívá při teplotě 100,0°C po dobu 6,0 hodin.

Po skončení výše popsané operace, se reakční směs zahustí; a vzniklý zbytek se vyjme do 30,0 ml; ethylacetátu; a 30,0 ml; roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Takto připravený roztok se upraví pomocí 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové; na pH 7,0; a poté se extrahuje 3x; vždy se 30,0 ml ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, se spojené organické extrakty promyjí s vodou; a po vysušení se síranem hořečnatým; se zahustí.

Získá se 2,80 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě látky olejovité konzistence, která se použije v následujícím Stupni c); bez jakéhokoliv dalšího čištění.

Stupěň c)

Příprava /4-(3-chlorpropoxy)-3-methylpyridin-2-yl/-methanolu

Roztok, připravený rozpuštěním 2,70 g; (10,40 mmolu); 4-(3-chlorpropoxy)-3-methylpyridin-2-yl-methylacetátu, získaného ve formě látky olejovité konzistence v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně b); ve 25,0 ml; methanolu, se smíchá s 1,50 g; (20,80 mmolu); uhličitanu draselného; a vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace; se sole odfiltrují, a získaný filtrát se zahustí. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu; za použití směsi ethylacetát : methanol : amoniak; v poměru 19,0 : 1,0 : 0,4;

jako elučního činidla.

Získá se 1,30 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě bezbarvé látky olejovité konzistence, která při stání po relativně delší dobu částečně krystalizuje. Výtěžek 57,0%.

Výše zmíněný produkt je použit přímo, bez jakéhokoliv dalšího čištění; v další reakci; v rámci Příkladu 15.

P ř í k l a d B4)

Příprava 3-nitro-6-tritylsulfenylimidazol-/1,2-b/-pyridazinu

Směs, připravená smícháním 8,0 g; (40,30 mmolu); 6-chlor-3-nitroimidazol-/1,2-b/-pyridazinu; dále 16,70 g; (60,40 mmolu); trifenylmethanthiolu; a 16,70 g; (120,0 mmolu); uhličitanu draselného, ve 150,0 ml; dioxanu, se zahřívá v atmosféře argonu; při teplotě 90,0°C; po dobu 5,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace, se reakční směs ochladí na teplotu místnosti; zfiltruje se, a získaný filtrát se zahustí. Zbytek se rozpustí v malém množství ethylacetátu; a smíchá se se 100,0 ml; diisopropyletheru. Po uplynutí 18,0 hodin; se vzniklá krystalická sraženina odfiltruje, a vysuší.

Získá se 12,69 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve výtěžku 72%.

Teplota tání :: 168,0 - 170,0°C;

P ř í k l a d B5)

Příprava 3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-thiolu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,0 g; (2,28 mmolu); 3-nitro-6-tritylsulfanylimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; v 10,0 ml bezvodého dichlormethanu, se smíchá v atmosféře argonu, se 0,73 ml; (4,56 mmolu); triethylsilanu; a 1,0 ml; (13,0 mmolu); kyseliny trifluoroctové; a vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace, se směs smíchá se 10,0 ml; 2N roztoku hydroxidu sodného; a tato směs se poté extrahuje 3 x vždy se 20,0 ml ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, se u vodné fáze upraví pH pomocí kyseliny chlorovodíkové, na hodnotu pH 2,0; která se poté extrahuje 3x vždy se 20,0 ml ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, se spojené organické extrakty promyjí se 20,0 ml; vody, a po vysušení se síranem hořečnatým; se zahusť. Vzniklý zbytek se překrystalizuje pomocí malého množství diethyletheru.

Získá se 0,34 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 76,0%.

Teplota tání :: 175,0 - 177,0°C;

P ř í k l a d C1)

Příprava 3-chlor-4-/(2-chlorethyl)-methyলামিনো/-pyridin-2-yl-methylacetátu

Směs, připravená smícháním 3,0 g; (10,30 mmolu); (3-chlor-

2-chlormethylpyridin-4-yl)-(2-chlorethyl)-methyaminu.hydrochloridu; a 3,0 g; (31,0 mmolu); octanu draselného; se míchá v 50,0 ml; ledové kyseliny octové, při teplotě 100,0°C; po dobu 27,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace; se z reakční směsi oddestiluje ledová kyselina octová; a vzniklý zbytek se vyjme do směsi, připravené smícháním ethylacetátu a vody; (v poměru 1 : 1). Celkový objem směsi je 60,0 ml.

Poté se pH reakční směsi upraví pomocí roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, na hodnotu pH 8,0; a směs se extrahuje 3x vždy se 30,0 ml; ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, se spojené organické extrakty promyjí s vodou; a po vysušení se síranem hořečnatým; se zahustí.

Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu, za použití směsi toluen : ethylacetát; v poměrech 1 : 1; jako elučního činidla.

Frakce o $R_f = 0,25$, se zkoncentrují; a získá se 1,84 g žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve výtěžku 64,0%; která se použije přímo pro syntesu sloučeniny v rámci následujícího Příkladu C2).

P ř í k l a d C2)

Příprava { 3-chlor-4-/(2-chlorethyl)-methylamino/-pyridin-2-yl} - methanolu

Směs, připravená smícháním 1,83 g; 3-chlor-4-/-2-chlorethyl)-methylamino/-pyridin-2-yl-methylacetátu; získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Příkladu C1); a 250,0 mg; uhličitane draselného; ve 20,0 ml; methanolu, se míchá při teplotě místnosti po dobu 8,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace, se reakční směs zfiltruje; a získaný filtrát se zahustí. Zbytek se trituruje s diethyletherem.

Získá se 1,43 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě běžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 92,0%.

Teplota tání : 91,0 - 96,0°C;

P ř í k l a d ě 3)

Příprava (2-chlorethyl)-/3-chlor-2-(pyrimidin-2-yl-sulfanylmethyl)-pyridin-4-yl/-methyaminu. hydrochloridu

Roztok, připravený rozpuštěním 5,05 g; (19,90 mmolu); (3-chlor-2-chlormethylpyridin-4-yl)-(2-chlorethyl)-methyaminu; a 2,23 g; (19,90 mmolu); 2-merkaptopyrimidinu; ve 100,0 ml; isopropanolu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem; po dobu 1,50 hodiny.

Po skončení předcházející, výše popsané operace, se reakční směs ochladí na teplotu místnosti; a po zahuštění se vzniklý zbytek vyjme do malého množství směsi ethylacetátu a methanolu; (1 : 1). Poté, po přidání etherického roztoku chlorovodíku, se reakční směs vychladí na teplotu 0°C; a vzniklá sraženina se odfiltruje; promyje se s etherem; a vysuší.

Získá se 4,24 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě běžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 58,0%.

Teplota tání : 177,0 - 180,0°C;

Pro použití v následujících reakcích, se ze zmíněné sloučeniny uvolní base z hydrochloridu extrakcí s 2N roztokem hydroxidu sodného.

P ř í k l a d C4)

Příprava /2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlor-pyridin-4-yl/-(2-chlorethyl-methylaminu. dihydrochloridu

Analogickým postupem, popsaným výše v předcházejícím Příkladě C3); získá se za použití výchozích materiálů; t.j. 1,80 g; (7,10 mmolu); (3-chlor-2-chlormethylpyridin-4-yl)-(2-chlorethyl)-methylaminu; a 1,06 g; (7,10 mmolu); 2-merkaptobenzimidazolu; ve 40,0 ml isopropanolu; po krystalizaci z diisopropyletheru; 2,90 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 98,0%.

Teplota tání :: 202,0°C; (rozklad);

P ř í k l a d D1)

Příprava 2- { /2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlor-pyridin-4-yl/-methyl-amino } -ethanolu

S t u p e ň a)

Příprava 2-/ (3-chlor-2-chlormethyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-ethanolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 10,0 g; (46,10 mmolu); (2-/ (3-chlor-2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-ethanolu; ve 150,0 ml; dichlormethanu; přidá se po kapkách,

při teplotě 4,0°C; roztok, získaný rozpuštěním 7,40 ml; (101,5 mmolu); thionylchloridu; v 50,0 ml; dichlormethanu. Vzniklá reakční směs se poté míchá při uvedené teplotě po dobu 1,0 hodiny; a poté, po trituraci s ledovou vodou; se neutralizuje s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného.

Po skončení výše popsané, předcházející operace, se v reakční směsi oddělí vodná a organická fáze; a vodná fáze se následně extrahuje s dichlormethanem. Po oddělení organické a vodné fáze, se organické extrakty promyje s vodou, vysuší se síranem hořečnatým; a poté se za vakua odpaří.

Vzniklý zbytek; t.j. v nadpise uvedená, žádaná sloučenina, se použije bez jakéhokoliv dalšího čištění při synthese popsané v následujícím Stupni b).

S t u p e ň b)

Příprava 2- { / (2- (1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlorpyridin-4-yl/-methyl-amino } -ethanolu

Roztok, připravený rozpuštěním 10,20 g; 2-/3-chlor-2-chlor-methyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-ethanolu; získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně a); a 5,80 g; (39,0 mmolu); 2-merkpto-benzimidazolu; ve 250,0 ml; 2-propanolu, se vaří za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace; se reakční směs ochladí na teplotu 4,0°C; a vzniklá sraženina se odfiltruje; promyje se se 2-propanolem; a za vakua se vysuší. Zbytek se rozpustí ve vodě; a poté, po úpravě pH roztoku s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, na hodnotu 8,0; se roztok extrahuje s ethylacetátem. Po oddělení organické a vodné fáze, se spojené organické extrakty promyje s vodou; a po vysušení se síranem hořečnatým; se za vakua odpaří.

Vzniklý zbytek se překrystalizuje z ethylacetátu, a získá se 7,90 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě bělavě zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 58,0%.

Teplota tání :: 132,0 - 135,0°C;

P ř í k l a d D2)

Příprava 3- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlor-} \\ \text{pyridin-4-yl/-methyl-amino} \end{array} \right\}$ -propanolu

S t u p e ň a)

Příprava 3-/(chlor-2-chlormethyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-propanolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 5,0g; (21,60 mmolu); 3-/(3-chlor-2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-propanolu; ve 75,0 ml; dichlormethanu; se přidá po kapkách, a při teplotě 4,0°C; roztok, připravený rozpuštěním 3,50 ml; thionylchloridu; (47,60 mmolu); ve 25,0 ml; dichlormethanu; a vzniklá reakční směs se míchá při uvedené teplotě; po dobu 1,0 hodiny.

Po skončení předcházející, výše popsané operace, se reakční směs trituruje s ledovou vodou; a poté se neutralizuje s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po následném oddělení vodné a organické fáze, se vodná fáze extrahuje s dichlormethanem; a spojené organické extrakty se po pro-

mytí s vodou; a vysušení se síranem hořečnatým, za vakua odpaří.

Vzniklý zbytek; t.j. v nadpise uvedená, žádaná sloučenina, se použije bez jakéhokoli dalšího čištění při synthese sloučeniny; popsané v rámci Stupně b).

S t u p e ň b)

Příprava { /2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlorpyridin-4-yl/-methyl-amino} -propanolu

Roztok,, připravený rozpuštěním 5,30 g; 3-/(3-chlor-2-chlormethyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-propanolu; získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně a); a 2,20 g; (14,60 mmolu); 2-merkapto-benzimidazolu; ve 150,0 ml; 2-propanolu; se vaří za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace; se reakční směs ochladí na teplotu 4,0°C; a vzniklá sraženina se zfiltruje; a po promytí s 2-propanolem, se za vakua vysuší. Vzniklý zbytek se rozpustí ve vodě; a po úpravě pH roztoku s vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného; na hodnotu pH 8,0; se extrahuje s ethylacetátem. Po oddělení organické a vodné fáze, se spojené organické extrakty promyjí s vodou; a po vysušení se síranem hořečnatým; se za vakua odpaří.

Vzniklý zbytek se překrystalizuje z ethylacetátu; a získá se 3,60 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bělavě zbarvené, pevné látky; ve výtěžlu 46,0%.

Teplota tání :: 127,0 - 130,0°C;

P ř í k l a d D3)

Příprava 2-/(3-chlor-2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-ethanolu

S t u p e ň a)

Příprava 2-/(2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-ethanolu

Směs, připravená smícháním (4-chlor-pyridin-2-yl)-methanolu; (20,0 g; 139,0 mmolu); s 11,70 ml; (146,0 mmolu); 2-methylaminoethanolu; se míchá při teplotě 140,0°C; po dobu 1,0 hodiny.

Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti, je získaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě viskózní látky, olejovité konzistence, použita bez jakéhokoliv dalšího čištění při synthese; popsané v následujícím Stupni b).

S t u p e ň b)

Příprava 2-/(3-chlor-2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-ethanolu

Směs, připravená smícháním roztoku, získaného rozpuštěním 30,0 g; 2-/(2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-methyl-amino/-ethanolu; získaného v surové formě v rámci předcházejícího, výše popsáno Stupně a); (140,0 mmolu); ve 170,0 ml; kyseliny octové, se smíchá během 3,0 hodin, s 25,0 g; (187,0 mmolu);

N-chlorsukcinimidu, přidávaného v 5 dávkách.

Po skončení předcházející, výše popsané operace; se reakční směs míchá ještě po dobu 1,0 hodiny; a poté se rozpouští za vakua odpaří. Vzniklý zbytek se smíchá s 6N roztokem hydroxidu sodného; a tato směs se extrahuje s ethylacetátem. Po oddělení organické a vodné fáze, se spojené organické extrakty promyjí s vodou; a po vysušení se síranem hořečnatým; se odpaří za vakua.

Vzniklý zbytek se chromatografuje a oxidu křemičitým; za použití směsi toluen : dioxan; v poměru 2,0 : 1,0; jako elučního činidla.

Získá se žádaná, v nadpise uvedená sloučenina; ve formě hnědě zbarvené; pevné látky.

Teplota tání : 49,0 - 53,0°C;

P ř í k l a d D4)

Příprava 3-/(3-chlor-2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-methylamino/-propanolu

Analogickým postupem, popsaným výše v předcházejícím Příkladu D3); se připraví v nadpise uvedená, žádaná sloučenina; ve 2 stupních, za použití výchozích materiálů; t.j. (4-chlor-pyridin-2-yl)-methanolu; (15,30 g; 106,0 mmolu); a 10,0 g; (112,0 mmolu); 3-methylemino-propenolu; a následnou chlorací surového produktu; ze použití 19,0 g; (143,0 mmolu); N-chlorsukcinimidu.

Získá se 6,40 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě bezbarvé látky, olejovité konzistence; ve výtěžku 26,0%.

F i n á l n í p r o d u k t y

P ř í k l a d 1)

Příprava {3-methyl-4-/3-(3-nitroimidazol-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-pyridin-2-yl} -methanolu

Ku suspenzi, připravené nasuspendováním 10,90 g; hydridu sodného; (80%ní produkt ve formě suspenze); do 350,0 ml; tetrahydrofuranu; v atmosféře dusíku; se přidá během 2,0 hodin; za intenzivního míchání; po kapkách; a při teplotě místnosti, roztok, získaný rozpuštěním 73,0 g; (0,31 molu); /4-(3-merkaptopropylsulfanyl)-3-methylpyridin-2-yl)-methanolu; ve 350,0 ml; tetrahydrofuranu.

Vzniklá reakční směs; ve formě suspenze, je poté míchána při teplotě místnosti, po dobu dalších 2,50 hodiny. Po skončení předcházející, výše popsané operace, přidá se ku reakční směsi během 3,50 hodiny; po kapkách; roztok, získaný rozpuštěním 51,60 g; (0,26 molu); 6-chlor-3-nitroimidazol-/1,2-b/-pyridazinu; ve 1.000 ml tetrahydrofuranu; a tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dalších 18,0 hodin.

Poté, po ochlazení reakční směsi na teplotu 0°C; se směs opatrně smíchá, za intenzivního míchání; s 500,0 ml vody; a organické rozpouštědlo se následně oddestiluje. Běžově zbarvená sraženina se poté odfiltruje; promyje se s vodou; a vysuší se za vysokého vakua při teplotě 40,0°C.

Vzniklý surový produkt se rozpustí v 1,20 litrů horkého toluenu; a vyčeří se 25,0 g aktivního uhlí; a 15,0 g infuzoriové hlínky. Po následné filtraci při teplotě varu; se roztok zahustí na objem 750,0 ml; a smíchá se se 1,20 litry diisopropyletheru.

Aby bylo dosaženo kompletního vysrážení; suspenze se vychladí na teplotu 0°C; za stálého míchání. Poté se sraženina

odfiltruje; a za vakua se vysuší při teplotě $40,0^{\circ}\text{C}$.

V rámci dalšího čištění, se produkt nasuspenduje do 1,20 litrů horkého methanolu; a opět se; po ochlazení na teplotu místnosti, smíchá s 500,0 ml; diisopropyletheru; a po filtraci, se za vakua vysuší.

Získá se 82,0 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve výtěžku 80,0%.

Teplota tání :: $127,0 - 129,0^{\circ}\text{C}$;

P ř í k l a d 2)

Příprava 6- $\left\{ 3\text{-}/2\text{-}(1\text{H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl})\text{-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl/-propylsulfanyl} \right\}$ -3-nitroimidazo- $\pm$ /1,2-b/-pyridazinu. hydrochloridu

Suspenze,, připravená smícháním 0,39 g; (0,95 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 2-merkapto-1H-benzimidazolu; (160,0 mg; 1,05 mmolu); v 50,0 ml; isopropanolu; se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 7,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace, se reakční směs ochladí na teplotu místnosti; a vzniklá sraženina se odfiltruje; a po promytí s isopropanolem; se za vakua při teplotě $40,0^{\circ}\text{C}$ vysuší.

Získá se 0,45 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 86,0%.

Teplota tání : $200,0 - 207,0^{\circ}\text{C}$;(rozklad);

P ř í k l a d 3)

Příprava 6- $\left\{ 3\text{-}/3\text{-methyl-2-(pyridin-4-yl-sulfanylmethyl)-pyridin-4-yl-sulfanyl/-propylsulfanyl} \right\}$ -3-nitro-imidazol-/1,2-b/-pyridazinu. hydrochloridu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Příkladu 2); se reaguje 0,53 g; (1,30 mmolu); 6-~~4~~3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfenyl/-3-nitro-imidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 0,15 g; (1,30 mmolu); 4-merkaptopyridinu; ve 30,0 ml; isopropanolu.

Získá se 0,59 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve výtěžku 87,0%.

Teplota tání : 174,0 - 178,0°C;

P ř í k l a d 4)

Příprava 6- $\left\{ 3\text{-}/3\text{-methyl-2-(pyrimidin-2-yl-sulfanylmethyl)-pyridin-4-yl-sulfanyl/-propylsulfanyl} \right\}$ -3-nitro-imidazo-/1,2-b/-pyridazinu

Suspenze; připravená smícháním 1,23 g; (3,0 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfenyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; dále 330,0 mg; (2,90 mmolu); 2-merkaptopyrimidinu; a 335,0 mg; (3,30 mmolu); triethylaminu; ve 100,0 ml; isopropanolu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 4,50 hodiny.

Po skončení předcházející, výše popsané operace, se reakční směs ve formě suspenze ochladí; a míchá se při teplotě místnosti po dobu dalších 18,0 hodin; a poté ještě při teplotě 0°C;

po dobu 0,50 hodiny. Vzniklá sraženina se odfiltruje; a po promytí s isopropanolem se vysuší za vakua při teplotě 40,0°C.

Krystalická pevná látka se poté nasuspenduje do 50,0 ml vody; a 10,0 ml; roztoku uhličitanu sodného; a poté se zfiltruje; a vysuší se za vakua při teplotě 40,0°C.

Získá se 1,40 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 93,0%.

Teplota tání :: 143,0 - 147,0°C;

P ř í k l a d 5)

Příprava 6- { 3-/3-methyl-2-(5-thiazol-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-pyridin-4-yl-sulfanyl/propyl-sulfanyl } -3-nitroimidazol-/1,2-b/-pyridazinu. hydrochloridu

Analogickým postupem, popsáním výše v rámci předcházejícího Příkladu 2); reaguje se 0,77 g; (1,87 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitro-imidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 0,35 g; (1,50 mmolu); 6-thiazol-2-yl-1H-benzimidazol-2-thiolu; ve 20,0 ml; isopropanolu, a 20,0 ml; dimethylformamidu.

Získá se 0,60 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve výtěžku 62,0%.

Teplota tání :: 232,0 - 234,0°C;

P ř í k l a d 6)

Příprava 6- { 3-/3-methyl-2-(5-methylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-pyridin-4-yl-sulfanyl/-propylsulfanyl } - 3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu. hydrochloridu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 2); reaguje se 0,79 g; (1,93 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitro-imidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 0,41 g; (1,10 mmolu); 6-methylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-thiolu; ve 35,0 ml; isopropanolu.

Získá se 0,97 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve výtěžku 97,0%.

Teplota tání : 193,0 - 195,0°C;

P ř í k l a d 7)

Příprava 6- { 3-/2-(5-methylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl/-propylsulfanyl } - 3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu

Suspenze, připravená smícháním 0,90 g; (2,20 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; dále 0,40 g; (1,75 mmolu); 6-methylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-thiolu; ve 30,0 ml isopropanolu; a 10,0 ml; dimethylformamidu; se zahřívá při teplotě 95,0°C; po dobu 6,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace; se reakční směs ve formě suspenze ochladí; a míchá se ještě při teplotě místnosti dalších 18,0 hodin. Poté se rozpouštědlo z reakční směsi

oddestiluje; a vzniklý zbytek se vyjme do 40,0 ml; 0,2M roztoku hydroxidu sodného; a vzniklý roztok se intenzivně míchá po dobu 15,0 minut. Vzniklá sraženina se odfiltruje; a po promytí s vodou, se vysuší za vakua nad hydroxidem draselným. Pevná složka se poté nasuspenduje 2x vždy do 20,0 ml horkého methanolu, a poté se zfiltruje; a za vakua, při teplotě 40,0°C; se vysuší.

Získá se 0,91 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 86,0%.

Teplota tání : 155,0 - 156,0°C;

P ř í k l a d 8)

Příprava 6- $\left\{ 3\text{-}/2\text{-(2-methoxyethylsulfanylmethyl)-3-methyl-pyridin-4-yl-sulfanyl/-propylsulfanyl} \right\}$ -3-nitro-imidazo-/1,2-b/-pyridazinu. fumarátu

Roztok, připravený rozpuštěním 0,47 ml; (5,0 mmolu); 1-brom-2-methoxyethanu; a thioacetátu draselného (0,57 g; 5,0 mmolu); v 10,0 ml; bezvodého ethanolu; se míchá v atmosféře dusíku, při teplotě 70,0°C; po dobu 2,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace, se ku reakční směsi přidá 0,95 ml; 30%ního roztoku methoxidu sodného; a tato směs se míchá při teplotě 70,0°C; po dobu dalších 30,0 minut. Tato reakční směs se poté přidá přímo ku suspenzi, připravené smícháním 1,0 g; (2,40 mmolu); 6-/3-(2-chlor-methyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitro-imidazo-/1,2-b/-pyridazinu; ve 20,0 ml; isopropanolu; a tato reakční směs se míchá při teplotě 70,0°C; dalších 30,0 minut.

Poté, co je reakční směs vychlazena na teplotu místnosti;

smíchá se s 50,0 ml vody; a následně se 3x extrahuje, vždy se 50,0 ml ethylacetátu. Po oddělení organických a vodných fází; se spojené organické extrakty promyje s 20,0 ml vody; a po vysušení se síranem hořečnatým, se zahustí.

Vzniklý zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu, za použití směsi toluen : dioaxan, (2 : 1,0); jako elučního činidla. Frakce $R_f = 0,17$; jsou shromážděny; a zahuštěny. Zbytek se vyjme do 10,0 ml; acetonu; a smíchá se s horkým roztokem, připraveným rozpuštěním 165,0 mg; kyseliny fumarové; t.j. kyselina (E)-butendiová; ve 20,0 ml, acetonu. Po ochlazení roztoku, na teplotu 0°C ; izeluje se 0,47 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě béžově zbarvené, krystalické látky; ve výtěžku 33,0%.

Teplota tání :: 132,0 - 134,0 $^{\circ}\text{C}$;

P ř í k l a d 9)

Příprava 6- (3- { 2-/2-(2-methoxyethoxy)-ethylsulfanylmethyl/-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl } -propylsulfanyl)-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu. fumarátu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci předcházejícího Příkladu 8); izoluje se ze směsi, připravené z 0,80 ml; (5,90 mmolu); 1-(2-bromethoxy)-2-methoxyethanu; 0,68 g; (5,90 mmolu); thioacetátu draselného; 1,12 ml; 30%ního methoxidu sodného; 12,0 ml ethanolu; 1,20 g; (2,90 mmolu); 6-/3-(2-chlor-methyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; 25,0 ml isopropanolu; 150,0 mg; kyseliny fumarové; t.j. kyselina (E)-butendiová; a 20,0 ml; acetonu; v nadpise uvedená, žádaná sloučenina, ve formě fumarátu.

Teplota tání : 128,0 - 129,0°C;

P ř í k l a d 10)

Příprava S- $\left\{ \begin{array}{l} 3\text{-methyl-4-}/3\text{-(3-nitroimidazo-}/1,2\text{-b/-pyridazin-} \\ 6\text{-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-pyridin-2-yl-methyl} \end{array} \right\}$ -thioacetátu

Suspenze,, připravená smícháním 0,44 g; (3,75 mmolu); thioacetátu draselného; a 0,87 g; (6,25 mmolu); uhličitenu draselného; v 10,0 ml, dimethylformamidu; se míchá při teplotě místnosti po dobu 30,0 minut.

Po skončení výše popsané, předcházející operace,, se reakční směs ^{smíchá} vs roztokem,, připraveným rozpuštěním 1,03 g; (2,50 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridizinu; v 10,0 ml; dimethylformamidu; a vzniklá suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu dalších 18,0 hodin. Po následném přidání 100,0 ml vody, se reakční směs ochladí na teplotu 0°C; a zfiltruje se. Poté se pevná látka vysuší za vakuu při teplotě 40,0°C; a následně se nasuspenduje do diisopropyletheru(horká suspenze). Po ochlazení na teplotu místnosti; se pevná látka opět zfiltruje, a vysuší.

Získá se 1,02 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 98%.

Teplota tání : 138,0 - 140,0°C;

P ř í k l a d 11)

Příprava 6-amino-2-(3-methyl-4-/3-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl)-pyridin-2-yl-methylsulfanyl)-3H-pyrimidin-4-onu

Suspenze, připravená smícháním 0,70 g; (1,70 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; 0,275 g; (1,70 mmolu); 6-amino-2-merkaptó-3H-pyrimidin-4-onu.monohydrátu; a 0,18 g; (1,70 mmolu); uhličitanu sodného; ve 20,0 ml; isopropanolu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,50 hodiny.

Po skončení předcházející, výše popsané operace; se reakční směs, ve formě suspenze, přidá ku 250,0 ml vody; a tato směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30,0 minut. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se s vodou; a po vysušení za vysokého vakua; se nasuspenduje do horkého methanolu, poté se zfiltruje; a opět se vysuší.

Získá se 0,83 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 94,0%.

Teplota tání : 244,0 - 246,0°C;

P ř í k l a d 12)

Příprava { 3-methyl-4-/3-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-pyridin-2-yl-methyl } -1-thio-beta-D-glukopyranosidu

Suspenze, připravená smícháním 0,42 g; (2,30 mmolu); 1-thio-beta-D-glukopyranosy. sodné sole; a 1,0 g; (2,50 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-

3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; ve 20,0 ml; isopropanolu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem; v atmosféře dusíku; po dobu 5,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace; se reakční směs ve formě suspenze dále míchá, při teplotě 0°C ; po dobu 1,0 hodiny, a poté se zfiltruje. Pevná látka se vyjme do 10,0 ml vody; a poté se 3x extrahuje vždy s 50,0 ml směsí dichlormethanu a methanolu; (10 : 1,0);). Po oddělení organické a vodné fáze se spojené organické extrakty vysuší se síranem hořečnatým; a následně se zahustí na objem 20,0 ml. vzniklá suspenze se poté míchá při teplotě $\text{minus } 15,0^{\circ}\text{C}$; po dobu 30,0 minut. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se s dichlormethanem; a poté se za vysokého vakua vysuší.

Získá se 0,30 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 23,0%.

Teplota tání :: 110,0 - 115,0 $^{\circ}\text{C}$;

P ř í k l a d 13)

Příprava 6-/3-(2,3-dimethyl-1-oxypyridin-4-yl-oxy)-propoxy/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu

Ku suspenzi, připravené smícháním 3,26 g; (16,50 mmolu); 3-(2,3-dimethyl-1-oxypyridin-4-yl-oxy)-propan-1-olu; ve 275,0 ml; bezvodého dimethylformamidu; se přidá po částech, při teplotě místnosti; 0,54 g; hydridu sodného; ve formě 80%ní suspenze (18,0 mmolu); a vzniklá směs se poté míchá po dobu 2,50 hodiny.

Po skončení výše popsané, předcházející operace, se ku reakční směsi přidá po kapkách, během 1,0 hodiny; a rovněž

při teplotě místnosti; roztok, připravený rozpuštěním 2,98 g; (15,0 mmolu); 6-chlor-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyrazinu; v 75,0 ml; dimethylformamidu; a vzniklá reakční směs se poté míchá po dobu 16,0 hodin. Poté se ku reakční směsi přidá po kapkách 150,0 ml; vody; a tetrahydrofuran se oddestiluje. Po dalším přidání 500,0 ml vody, ku zbylému zbytku, se směs intenzivně míchá; a sraženina se odfiltruje; promyje se s vodou; a za vakua se vysuší.

Získaný filtrát se extrahuje 3x vždy se 200,0 ml ethyl-acetátu; a po oddělení organických a vodných fází, se spojené organické extrakty promyjí se 150,0 ml vody; vysuší se se síranem hořečnatým; a zahustí.

Zbytek se rozpustí ve 175,0 ml horkého methanolu, spolu s vysušenou sraženinou; a roztok se vyčeří přidavkem malého množství aktivního uhlí; následně se zfiltruje; a vychladí se na teplotu 0°C. Poté se sraženina odfiltruje; a vysuší.

Získá se 3,26 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slábě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 60,0%.

Teplota tání : 213,0 - 215,0°C;

P ř í k l a d 14)

Příprava 3-methyl-4-/3-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-oxy)-propoxy/-pyridin-2-yl-methylacetátu

Směs, připravená smícháním 2,70 g; (7,50 mmolu); 6-/3-(2,3-dimethyl-1-oxopyridin-4-yl-oxy)-propyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 7,20 ml; (75,0 mmolu); acetanhydridu, se zahřívá při teplotě 90,0°C; po dobu 5,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace, se vzniklá reakční směs ochladí na teplotu místnosti; a po při-

dání 80,0 ml; ledové vody, se pH reakční směsi upraví pomocí 6N roztoku hydroxidu sodného; na hodnoty pH 9 - 10. Vzniklá sraženina se poté odfiltruje odsátím, promyje se s vodou, a vysuší. Vzniklý zbytek se rozpustí ve 35,0 ml horkého toluenu; vyčeří se s aktivním uhlím; a poté, co se zahustí na objem 30,0 ml; se ochladí na teplotu místnosti.

Po přidání 50,0 ml diisopropyletheru, se směs míchá při teplotě 0°C; po dobu 1,0 hodiny. Sraženina se poté odfiltruje, a po promytí s diisopropyletherem; se vysuší.

Získá se 2,29 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 76,0%.

Teplota tání : 148,0 - 151,0°C;

P ř í k l a d 15)

Příprava {3-methyl-4-/3-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfanyl)-propoxy/-pyridin-2-yl} - methanolu

Směs, připravená smícháním 570,0 mg; (2,90 mmolu); 3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-thiolu; dále 500,0 mg; (2,30 mmolu); /4-(3-chlorpropoxy)-3-methylpyridin-2-yl/-methanolu; a 0,40 ml (2,90 mmolu); triethylaminu; v 10,0 ml; dimethylformamidu; se zahřívá v atmosféře dusíku; při teplotě 100,0°C; po dobu 1,0 hodiny.

Po skončení výše popsané, předcházející operace; se reakční směs ochladí na teplotu místnosti; a po přidání 100,0 ml vody; se 3x extrahuje vždy s 50,0 ml ethylacetátu. Zbylá látka ve formě olejovité konzistence; se překrystalizuje z methanolu.

Získá se 600,0 mg; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 69,0%.

Teplota tání : 135,0 - 136,0°C;

P ř í k l a d 16)

Příprava (3-chlor-4-{methyl-/2-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfanyl)-ethyl/-amino}-pyridin-2-yl)-methanolu

Roztok, připravený v atmosféře argonu rozpuštěním 0,33 g (1,28 mmolu); {3-chlor-4-/(2-chlor-ethyl)-methylemino/-pyridin-2-yl}-methanolu; a 0,33 g; (1,68 mmolu); 3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-thiolu; v 10,0 ml bezvodého dimethylformamidu, se smíchá s 0,25 ml; (1,53 mmolu); DBU; t.j. 1,8-diazabicyklo-/5,4,0/-undek-7-en; a vzniklá reakční směs se míchá při teplotě 50,0°C po dobu 5,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace; se reakční směs ochladí na teplotu místnosti; a poté se naředí s ethylacetátem. Vzniklá sraženina se odfiltruje; a po promytí s ethylacetátem; a diethyletherem; se vysuší.

Získá se 0,36 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 71,0%.

Teplota tání : 189,0 - 191,0°C;

P ř í k l a d 17)

Příprava /2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlor-pyridin-4-yl/-methyl-/2-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfanyl)-ethyl/-aminu

Analogickým postupem, popsaným výše v předcházejícím Příkladě 16); se reaguje 0,44 g; (1,0 mmolu); /2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlorpyridin-4-yl/-(2-chlorethyl)-methylamin; dále 0,24 g; (1,20 mmolu); 3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-thiol; a 0,52 ml; (3,50 mmolu); DBU; t.j. 1,8-diazabicyklo-/5,4,0/-undek-7-en; v 10,0 ml; dimethylformamidu.

Po krystalizaci z diisopropyletheru, získá se 0,35 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 66,0%.

Teplota tání : 184,0 - 185,0°C;

P ř í k l a d 18)

Příprava /3-chlor-2-(pyrimidin-2-yl-sulfanylmethyl)-pyridin-4-yl/-methyl-/2,(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfenyl)-ethyl/-aminu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 16; reaguje se 0,34 g; (1,02 mmolu); (2-chlorethyl)-/3-chlor-2-(pyrimidin-2-yl-sulfenylmethyl)-pyridin-4-yl/-methyleminu; dále 0,20 g; (1,02 mmolu); 3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-thiolu; a 0,15 ml; (1,02 mmolu); DBU; t.j 1,8-diazabicyklo-/5.4.0/-undek-7-en; v 10,0 ml dimethylformamidu.

Po krystalizaci z diisopropyletheru, získá se 0,31 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 62,0%.

Teplota tání :: 174,0 - 175,0°C;

P ř í k l a d 19)

Příprava 6- {3-/3-methyl-2-(1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl-sulfenyl-methyl)-pyridin-4-yl-sulfenyl/-propylsulfenyl} -3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu. hydrochloridu

Směs, připravená smícháním 0,61 g; (1,50 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfenyl)-propylsulfenyl/-3 - nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 0,275 g; (1,50 mmolu); 1-fenyl-1H-tetrazol-5-thiolu; ve 30,0 ml; isopropanolu; se zahřívá v atmosféře dusíku; za refluxu pod zpětným chladičem; po dobu 2,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace; se reakční směs ochladí na teplotu 0°C; a poté, co se míchá ještě dalších 0,50 hodiny; se zfiltruje. Vzniklá sraženina se promyje s isopropanolem, a za vakua se vysuší.

Získá se 0,84 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 95,0%.

Teplota tání :: 204,0 - 207,0°C;

P ř í k l a d 20)

Příprava 4-(5-{3-methyl-4-/3-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfenyl)-propylsulfenyl/-pyridin-2-yl-methylsulfenyl} - tetrazol-1-yl)-fenolu

Směs, připravená smícháním 0,61 g; (1,50 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfenyl)-propylsulfenyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 0,30 g; (1,50 mmolu); 4-(5-merkaptotetrazol-1-yl)-fenolu; ve 30,0 ml, isopropanolu, se

zahřívá v atmosféře dusíku; za refluxu pod zpětným chladičem; po dobu 2,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace, se reakční směs zahustí; a vzniklý zbytek se vyjme do 30,0 ml vody, a po upravení pH, pomocí 2N roztoku hydroxidu sodného, na hodnotu 9,0; se 4x extrahuje vždy s 20,0 ml, dichlorethanu. Po oddělení organické a vodné fáze; se spojené organické extrakty promyje s vodou; a po vysušení se síranem hořečnatým, se zahustí. Vzniklý zbytek se vyjme do 200,0 ml, horkého acetonitrilu; a po vyčeření s aktivním uhlím; a zfiltrování, se zahustí až na objem 50,0 ml; a následně se ochladí na teplotu 0°C.

Sraženina se odfiltruje, promyje se s acetonitrilem, a poté se vysuší.

Získá se 0,64 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžové zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 75,0%.

Teplota tání : 92,0°C; (rozklad);

P ř í k l a d 21)

Příprava 6-(3-{ 3-methyl-2-/1-(3-methylpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl--sulfenylmethyl/-pyridin-4-yl-sulfanyl } -propylsulfanyl)-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu. hydrochloridu

Směs, připravená smícháním 2,13 g; (5,20 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methyl-pyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 1,0 g; (5,20 mmolu); 1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-thiolu; ve 100,0 ml; isopropanolu, se zahřívá v atmosféře dusíku; za refluxu pod zpětným chladičem; po dobu 3,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace, se reakční

směs ochladí na teplotu 0°C; a poté, co se míchá po dobu další 0,50 hodiny; se zfiltruje. Vzniklá sraženina, se vyjme do 75,0 ml, horké vody; a poté, co se vyčeří roztok aktivním uhlím, se zfiltruje, za horka, a následně se zahustí do sucha. Zbytek se poté překrystalizuje z isopropanolu, zfiltruje; a za vakua se vysuší.

Získá se 1,44 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 45,0%.

Teplota tání : 180,0 - 182,0°C;

P ř í k l a d 22)

Příprava 6- $\left\{ 3\text{-}/3\text{-methyl-2-(1-pyridin-2-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-pyridin-4-yl-sulfanyl/-propyl-sulfanyl} \right\}$ -3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu

Směs, připravená smícháním 2,30 g; (5,60 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 1,0 g; (5,60 mmolu); 1-pyridin-2-yl-1H-imidazol-2-thiolu; ve 100,0 ml, isopropanolu; se zahřívá v atmosféře dusíku, za refluxu pod zpětným chladičem; po dobu 2,0 hodin.

Poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti; a po smíchání s 1,0 litrem vody; se extrahuje 4x vždy s 200,0 ml ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, se spojené organické extrakty promyjí s vodou; a po vysušení se síranem hořečnatým, se zahustí. Vzniklý zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetátu: methanol : amoniak; v poměrech 19,0 : 1,0 : 0,6; jako elučního činidla.

Frakce o $R_f = 0,35$, se zahustí, a provede se krystalizace

z methanolu.

Získá se 0,45 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě béžově zbarvené, pevné látky.

Teplota tání : 146,0 - 149,0°C;

P ř í k l a d 23)

Příprava 6-/3-(2-methoxymethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfonyl)-propylsulfonyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu

Ku suspenzi, připravené smícháním 1,23 g; (3,0 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methylpyridin-4-yl-sulfonyl)-propylsulfonyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; ve 75,0 ml; methanolu; se přidá 0,69 ml; 30%ního roztoku methoxidu sodného; a vzniklá reakční směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 16,0 hodin.

Po skončení výše popsané, předcházející operace, se reakční směs ochladí na teplotu místnosti; a rozpouštědlo se za vakua odpaří. Vzniklý zbytek se chromatografuje na silikagelu, za použití směsi toluenu a dioxanu; (5,0 : 1,0); jako elučního, činidla, a následně se překrystalizuje ze směsi diisopropyletheru; a ethylacetátu.

Získá se 0,34 g žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě bělavě zbarvené, krystalické látky; ve výtěžku 28,0%.

Teplota tání : 107,0 - 110,0°C;

P ř í k l a d 24)

Příprava 6- { 3-/2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl-sulfanylmethyl)-
3-methyl-pyridin-4-yl-sulfanyl/-propylsulfanyl } -3-nitroimidazo-
/1,2-b/-pyridazinu

Suspenze, připravená smícháním 0,35 g; (2,50 mmolu); 4,6-dimethyl-pyrimidin-2-thiolu; a 1,03 g; (2,50 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methyl-pyridin-4-yl-sulfanyl)-propylsulfanyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; se zahřívá v atmosféře dusíku, za refluxu pod zpětným chladičem; po dobu 4,0 hodin; ve 50,0 ml 2-propanolu.

Po skončení výše popsané, předcházející operace, se reakční směs ochladí; a po smíchání se 100,0 ml; ledové vody, se upraví pH pomocí 40%ního vodného roztoku hydroxidu sodného, na hodnotu pH 10,0; a. takto upravená směs se extrahuje s ethylacetátem. Po oddělení vodné a organické fáze, se spojené extrakty s ethylacetátem, promyjí s roztokem uhličitanu sodného; a poté, po vysušení se síranem hořečnatým, se za vakua odpaří. Vzniklý zbytek se překrystalizuje z acetonitrilu.

Získá se 0,93 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé, pevné látky, ve výtěžku 76,0%.

Teplota tání : 145,0 - 147,0°C;

P ř í k l a d 25)

Příprava 6- { 3-/3-methyl-2-(4-methyl-pyrimidin-2-yl-sulfanylmethyl)-pyridin-4-yl-sulfanyl/-propylsulfanyl } -3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu

Suspenze,, připravená smícháním 0,46 g;(2,80 mmolu); 4-methyl-pyrimidin-2-thiolu. hydrochloridu; a 1,03 g; (2,50 mmolu); 6-/3-(2-chlormethyl-3-methyl-pyridin-4-yl-sulfenyl)-propyl-sulfenyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; v 50,0 ml; 2-propanolu, se zahřívá v atmosféře dusíku; za refluxu pod zpětným chladičem; po dobu 4,0 hodin.

Po skončení výše popsané,, předcházející operace, se reakční směs ochladí; a po smíchání se 100,0 ml; ledové vody,, se upraví pH směsi pomocí 40%ního vodného roztoku hydroxidu sodného, na hodnotu pH 10,0; a směs se extrahuje s ethylacetátem. Po oddělení organické a vodné fáze, se ethylacetátové extrakty spojí,, a promyje se s roztokem uhličitanu sodného. Po vysušení se síranem hořečnatým,, se za vakua odpaří.

Vzniklý zbytek se chromatografuje na oxidu křemičitém; za použití směsi toluenu a dioxanu; (2,0 : 1,0); jako elučního činidla; a poté se překrystalizuje z acetonitrilu.

Získá se 0,49 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé, pevné látky; ve výtěžku 39,0%.

Teplota tání :: 136,0 - 138,0°C;

P ř í k l a d 26)

Příprava 2- { 3-methyl-4-/3-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-sulfenyl)-propylsulfenyl/-pyridin-2-yl-methyl-sulfenyl } - pyrimidin-4,5-diáminu. hydrochloridu

Suspenze, připravená smícháním 0,36 g;(2,50 mmolu); 4,6-diámino-pyrimidin-2-thiolu; a 1,03 g; (2,50 mmolu); 6-/3-(2 -chlormethyl-3-methyl-pyridin-4-sulfenyl)-propylsulfenyl/-3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazinu; ve 50,0 ml; 2-propanolu, se

zahřívá v atmosféře dusíku, za refluxu pod zpětným chladičem; po dobu 6,0 hodin.

Po skončení předcházející, výše popsané operace, se reakční směs ochladí na teplotu 4,0°C; a vzniklá sraženina se odfiltruje; a po promytí s vychlazeným 2-propanolem, se za vakua vysuší. Surový produkt se trituruje s 15,0 ml horkého acetonitrilu, a po zfiltrování se opět za vakua vysuší.

Získá se 1,25 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bělavě zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 90,0%.

Teplota tání :: 215,0 - 224,0°C;

P ř í k l a d 27)

Příprava /2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlorpyridin-4-yl/-methyl-/2-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-oxy)-ethyl/-aminu. hydrochloridu

Roztok, připravený rozpuštěním 7,50 g; 2-{ /2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlorpyridin-4-yl/-methylamino }-ethanolu; ve 75,0 ml; dimethylformamidu; se smíchá s 1,40 g; 80%ní suspenze hydridu sodného; a vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny.

Po skončení výše popsané, předcházející operace; se ku reakční směsi přidá po kapkách; během 20,0 minut; roztok, připravený rozpuštěním 4,30 g; (21,50 mmolu); 6-chlor-3-nitro-imidazo-/1,2-b/-pyridazinu; v 50,0 ml; tetrahydrofuranu; a tato směs se dále míchá po dobu 2,0 hodin. Poté se ku reakční směsi přidá 750,0 ml; vody, a směs se rozsáhle extrahuje s ethylacetátem. Spojené organické extrakty se poté promyjí s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým; se za vakua odpaří.

Vzniklý zbytek se chromatografuje na oxidu křemičitém, za použití směsi toluen : dioxan : amoniak; v poměrech 2,0 : 1,0 : 0,10; jako elučního činidla; a následně se překrystalizuje z ethylacetátu.

Surový produkt se rozpustí ve 250,0 ml; vroucího 2-propenolu, a smíchá se s aktivním uhlím. Po zfiltrování; a ochlazení filtrátu na teplotu 35,0°C; se přidá 1,50 ml; nasyceného roztoku chlorovodíku v diethyletheru; a tato směs se následně ochladí na teplotu 4,0°C. Vzniklá sraženina se promyje s 2-propenolem; a za vakua se vysuší.

Získá se 3,60 g; žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky; ve výtěžku 31,0%.

Teplota tání : 211,0 - 212,0°C;

P ř í k l a d 28)

Příprava /2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlorpyridin-4-yl/-methyl-/3-(3-nitroimidazo-/1,2-b/-pyridazin-6-yl-oxy)-propyl/- /-aminu. hydrochloridu

Analogickým postupem, popsaným výše v předcházejícím Příkladě 27); včetně čistícího procesu; připraví se ze 3,0 g; (8,20 mmolu); výchozí sloučeniny; t.j. 3- { /2-(1H-benzimidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-3-chlorpyridin-4-yl/-methylemino } -propan-1-olu; získaného v rámci výše popsaného Příkladu D2); dále ze 1,72 g; (8,70 mmolu); 6-chlor-3-nitro-imidazo-/1,2-b/-pyridazinu; a 0,62 g; 80%ní suspenze hydridu sodného; 1,95 g; žádané; v nadpise uvedené sloučeniny; ve výtěžku 42,0%.

Teplota tání : 202,0 - 203,0°C;

K o m e r č n í v y u ž i t í

Vynikající aktivita sloučenin dle vzorce I; a jejich solí, vůči bakterii *Helicobacter*, umožňuje jejich použití jako účinných sloučenin v humánní medicíně; v rámci terapie onemocnění, založených na působení bakterie *Helicobacter*.

Vynález se dále vztahuje na terapeutický postup u savců, zejména lidí; postižených nemocí, založenými na působení bakterie *Helicobacter*. Postup zahrnuje aplikaci terapeuticky účinných a farmakologicky tolerovaných množství jedné, nebo více sloučeniny dle vzorce I; a/nebo jejich farmakologicky tolerovaných solí; nemocnému jedinci.

Vynález se dále vztahuje na sloučeniny dle vzorce I; a jejich farmakologicky tolerovaných solí; použitelných pro léčbu nemocí, založených na působení bakterie *Helicobacter*.

Vynález podobně zahrnuje použití sloučeniny dle vzorce I; a jejich farmakologicky tolerovaných solí při výrobě léčiv, která jsou používána pro kontrolu nemocí; založených na působení bakterie *Helicobacter*.

Vynález se dále vztahuje na léčiva použitelná pro kontrolu bakterie *Helicobacter*, která obsahují jednu, nebo více sloučenin obecného vzorce I; a/nebo jejich farmakologicky tolerované sole.

Z kmenů *Helicobacter*, proti kterým byla prokázána účinnost

sloučenin dle vzorce I; může být zmíněn zejména kmen *Helicobacter pylori*.

Léčiva jsou připravována postupy, známými per se; a důvěrně známými odborníkovi v příslušné oblasti. Podobně jako léčivý přípravek, jsou farmakologicky účinné sloučeniny dle vzorce I; a jejich sole(= účinné sloučeniny); používány buď jako takové; a nebo přednostně v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými složkami; na př. ve formě tablet; obdukovaných tablet; kapslí; emulzí; supenzí; gelů; nebo roztoků, přičemž obsah aktivní sloučeniny se pohybuje v rozmezí mezi 0,1 až 95%.

Odborník v příslušné oblasti je dobře obeznámen, na základě svých odborných znalostí; s pomocnými složkami, které jsou vhodné pro přípravu žádaných, farmaceutických lékových forem.

Kromě roztoků; složek pro tvorbu gelů; pomocných složek pro přípravu tablet; a jiných aktivních složek vehikula; je možné použít na př. antioxidanty; dispergační agens; elulgátory; proptipěnová agens; chuťová korigencia; konzervační látky; stabilizátory; barviva; nebo složky, usnadňující pronikání aktivních složek do příslušných cílových oblastí; a komplexotvorná agens; (na př. cyklodextriny).

Aktivní sloučeniny mohou být aplikovány na př. parenterálně; (na př. intravenózně); nebo zejména orálně.

Obecně jsou v rámci humánní medicíny aplikovány účinné složky v denních dávkách v rozmezí cca 0,2 až 50,0 mg; přednostně mezi 1,0 mg, až 30,0 mg/kg/tělesné hmotnosti; a v případě schválení, ve formě několika; přednostně 2 až 6 jednotlivých dávek tak, aby se docílilo žádaného výsledku.

05.11.99

Sloučeniny zahrnuté do vynálezu, mohou být také aplikovány ve formě pevné, nebo volné kombinace; spolu se substancí, neutralizující žaludeční kyselinu; a/nebo inhibující sekreci žaludeční kyseliny; a/nebo se substancí; vhodnou pro běžnou kontrolu *Helicobacter pylori*.

Substance, neutralizující žaludeční kyselinu, které zde mohou být zmíněny; zahrnují na př. hydrogenuhličitan sodný; nebo jiná antacida; (na př. hydroxid hlinitý; hlinitan hořečnatý, nebo mageldrat). Substance inhibující sekreci žaludeční kyseliny, které zde mohou být zmíněny, jsou na př. blokátory H_2 ; (na př. cimetidin, ranitidin); inhibitory H^+/K^+ -ATPázy; (na př. lansoprazol; omeprazol; nebo zejména pantoprazol); a také tak zvaná periferní anticholinergika; (např.pirenzepin; telenzepin).

Substance, vhodné pro konvenční kontrolu *Helicobacter pylori*, které zde mohou být zmíněny, zejména antimikrobiální aktivní substance jako takové; jsou na př. penicilin G; gentamycin; erythromycin; clarithromycin; nitrofurazon; tinidazol; nitrofurantoin; furazolidon; metronidazol; a amoxycillin; nebo ještě také soli bismutu; jako na př. citronan bismutitý.

Výsledky biologických zkoušek

Sloučeniny obecného vzorce I byly sledovány na svou účinnost proti *Helicobacter pylori* způsobem podle publikace Tomoyuki Iwahi a další, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991, 490-496 při použití živného prostředí Columbia agar (Oxoid) při periodě růstu 4 dny. Pro sledované látky jsou hodnoty MIC 50 uvedeny v následující tabulce A, v níž je číslo sloučeniny shodné s číslem příkladu, v němž se popisuje výroba příslušné látky.

Pokud jde o účinnost in vivo proti *Helicobacter felis* u myši, byly sloučeniny sledovány způsobem podle publikace E.Dick-Hegedus a A.Lee, (Scand.J.Gastroenterol. 1991, 26,909-915). Účinné látky byly podávány perorálně v dávce 3x50mg/kg po dobu 4 dnů. V následující tabulce jsou uvedeny pro zkoumané látky hodnoty potlačení mikroorganismu v %.

Tabulka A

	Sloučenina	MIC50 mg/l	% eliminace
	1	0,05	100
20	4	0,1	100
	9	0,1	100
	13	0,5	100
	15	0,05	100
	17	0,1	100
25	18	0,1	100
	25	0,05	100
	27	0,1	100

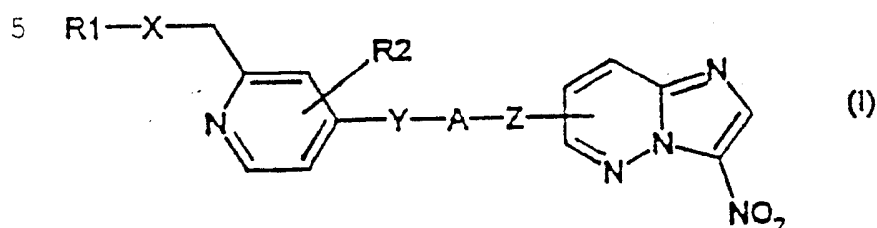
Zastupuje :

30

Zdenka Korejzová
 JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
 ADVOKÁTKA

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Imidazopyridazinové deriváty obecného vzorce I



kde

15 R1 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, popřípadě substituovaný R11, 1-4C-alkylkarbonyl, 1-4C-alkoxykarbonyl, sulfoskupinu - SO₃H nebo cyklický nebo bicyklický systém, substituovaný R11 a R12 a volený ze skupiny pyrrol, furan, thiofen, pyrazol, imidazol, imidazolin, oxazol, isoxazol, thiazol, thiazolin, isothiazol, triazol, oxadiazol, thiadiazol, thia-

20 diazol-1-oxid, tetrazol, hexopyranozy, benzen, pyridin, pyridin-N-oxid, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, triazin, naftalen, chinolin, chinazolin, chinoxalin,, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, thiazolpyridin a imidazopyridin,

25 R11 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkylkarbonyl, aminoskupinu, 1-4C-alkylkarbonyl- aminoskupinu, atom halogenu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkylthioskupinu, 1-4C-alkylsulfinyl, 1-4C-alkyl-sulfonyl, sulfoskupinu, nitroskupinu, guanidinovou skupinu, fenyl, popřípadě substituovaný R111, pyridyl, popřípadě substituovaný R111, imidazolyldion, thiazolyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R111, -N(R112)R113 nebo -CO-N(R112)R113 a

30

R12 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl,
1-4C-alkoxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, hydroxysku-
pinu, fenyl nebo trifluormethyl

R111 znamená hydroxyskupinu, 1-4C-alkyl,
1-4C-alkoxyskupinu, karboxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbonyl, atom
halogenu, aminosulfonyl nebo -N(R112)R113,

R112 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, formyl,
1-4C-alkylkarbonyl nebo 1-4C-alkoxykarbonyl a

R113 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl nebo
R112 a R113 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou
vázány piperidinový nebo morfolinový zbytek,

R2 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo atom
halogenu,

A znamená 2-7C-alkylenový zbytek,

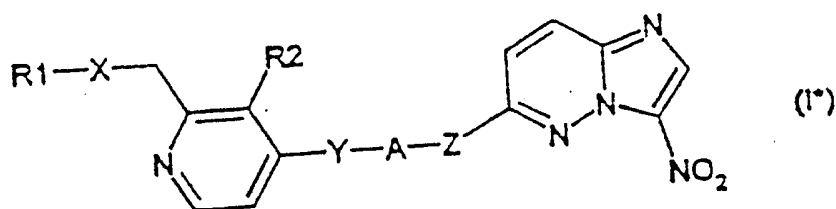
X znamená chemickou vazbu, atom kyslíku nebo atom
síry,

Y znamená atom kyslíku, atom síry nebo N-1-4C-alkyl,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

jakož i soli těchto sloučenin a jejich N-oxidy a také
soli těchto N-oxidů.

2. Imidazopyridazinové deriváty podle nároku 1, obec-
ného vzorce I*



(I*)

R₁, R₂, A, X, Y a Z mají význam, uvedený v nároku 1, jakož i soli těchto sloučenin, jejich N-oxidy nebo soli těchto N-oxidů.

3. Imidazopyridazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

R₁ znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R₁₁, 1-4C-alkylkarbonyl, sulfskupinu, nebo cyklický nebo bicyklický systém, substituovaný R₁₁ a R₁₂ a zvolený ze skupiny pyrrol, furan, thiofen, pyrazol, imidazol, imidazolin, oxazol, isoxazol, thiazol, thiazolin, isothiazol, triazol, oxadiazol, thiadiazol, thiadiazol-1-oxid, tetrazol, hexopyranozy, benzen, pyridin, pyridin-N-oxid, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, naftalen, chinolin, chinazolin, chinoxalin, benzimidazol, thiazolopyridin a imidazopyridin, při čemž

R₁₁ znamená vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkylkarbonyl, aminoskupinu, 1-4C-alkylkarbonylaminoskupinu, atom halogenu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkylthioskupinu, 1-4C-alkylsulfonyl, nitroskupinu, fenyl, fenyl, substituovaný R₁₁₁, pyridyl, pyridyl, substituovaný R₁₁₁, imidazolyldion, thiazolyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R₁₁₁, -N(R₁₁₂)R₁₁₃ nebo -CO-N(R₁₁₂)R₁₁₃,

R₁₂ znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo fenyl,

R₁₁₁ znamená hydroxyskupinu, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, karboxyskupinu, atom halogenu, aminosulfonyl nebo -N(R₁₁₂)R₁₁₃,

R112 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl,
1-4C-alkylkarbonyl nebo 1-4C-alkoxykarbonyl a

R113 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R2 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo atom
5 halogenu,

A znamená 2-7C-alkylenovou skupinu,

X znamená chemickou vazbu, kyslík nebo síru,

Y znamená atom kyslíku nebo síry nebo N-1-4C-alkyl,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

10 jakož i soli těchto sloučenin, jejich N-oxidy a také
soli těchto N-oxidů.

4. Imidazopyridazinové deriváty obecného vzorce I po-
dle nároku 1, v nichž

15 R1 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkyl, sub-
stituovaný R11, 1-4C-alkylkarbonyl, sulfoskupinu, nebo cyk-
lický nebo bicyklický systém substituovaný R11 a R12 a volený
ze skupiny imidazol, tetrazol, hexopyranozy, pyridin, pyri-
din-N-oxid, pyrimidin, benzimidazol a thiazolopyridin,

20 R11 znamená vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl, 1-4C-
alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbo-
nyl, aminoskupinu, atom halogenu, trifluormethyl, hydroxysku-
pinu, karboxyskupinu, 1-4C-alkoxykarbonyl, 1-4C-alkylthios-
kupinu, 1-4C-alkylsulfonyl, fenyl, fenyl, substituovaný R111,
pyridyl, pyridyl, substituovaný R111, imidazolyldion, thiazo-
25 lyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R111 nebo -N(R112)R113,

R12 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, aminoskupinu,
nebo hydroxyskupinu,

R111 znamená hydroxyskupinu, 1-4C-alkyl,
1-4C-alkoxyskupinu nebo -N(R112)R113,

R112 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo 1-4C-alkylkarbonyl a

R13 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R2 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl nebo atom

halogenu,

A znamená 2-5C-alkylenovou skupinu

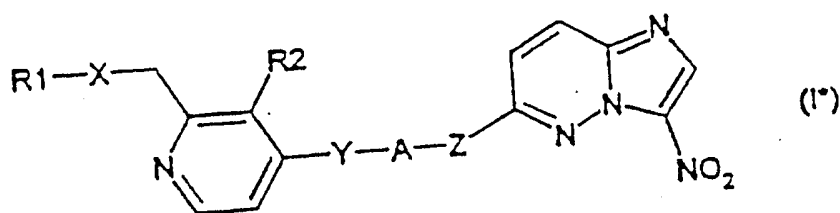
X znamená chemickou vazbu, atom kyslíku nebo síry,

Y znamená atom kyslíku nebo síry nebo N-1-4C-alkyl,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

jakož i soli těchto sloučenin, jejich N-oxidy a také soli těchto N-oxidů.

5. Imidazopyridazinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I^{*}



v nichž

R1 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkyl, substituovaný R11, 1-4C-alkylkarbonyl, sulfoskupinu- SO₃H, nebo cyklický nebo bicyklický systém, substituovaný R11 a R12, zvolený ze skupiny imidazol, tetrazol, pyrimidin, pyridin a benzimidazol,

R11 znamená atom vodíku, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxyskupinu, 1-4C-alkylthioskupinu, 1-4C-alkylsulfonyl, fenyl, fenyl,

substituovaný R111, pyridyl, pyridyl, substituovaný R111 nebo thiazolyl,

R12 znamená atom vodíku,

R111 znamená hydroxyskupinu nebo 1-4C-alkyl,

R2 znamená 1-4C-alkyl nebo atom halogenu,

A znamená 2-4C-alkylenovou skupinu,

X znamená chemickou vazbu, nebo atom kyslíku nebo

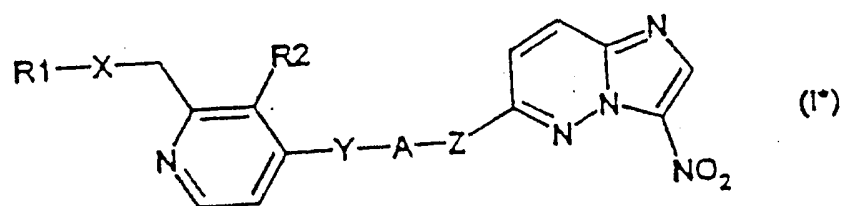
síry,

Y znamená atom kyslíku nebo síry nebo N-1-4C-alkyl,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

jakož i soli těchto sloučenin a jejich N-oxidy nebo soli těchto N-oxidů.

6. Imidazopyridazinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I^x,



kde

R1 znamená benzimidazol -2-yl,

R2 znamená 1-4C-alkyl nebo atom halogenu,

A znamená 2-4C-alkylenový zbytek

X znamená chemickou vazbu, atom kyslíku nebo síry,

Y znamená atom kyslíku nebo síry nebo N-1-4C-alkyl,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

jakož i soli těchto sloučenin, jejich N-oxidy, nebo

soli těchto N-oxidů.

7. Imidazopyridazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž X znamená atom síry, Y znamená atom síry a Z znamená atom síry.

8. Imidazopyridazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž A znamená 2-4C-alkylenový zbytek, X znamená atom síry, Y znamená N-1-4C-alkyl a Z znamená atom kyslíku.

9. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje imidazopyridazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 spolu s farmaceutickým nosičem nebo pomocnými látkami.

10. Použití imidazopyridazinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 k potlačení bakterií *Helicobacter*.

Zastupuje :


JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA