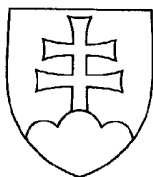


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 1576-96
(22) Dátum podania: 09.06.1995
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 1845/94-6
(32) Dátum priority: 10.06.1994
(33) Krajina priority: CH
(40) Dátum zverejnenia: 04.06.1997
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: 09.04.2001
(86) Číslo PCT: PCT/EP95/02237, 09.06.1995

(11) Číslo dokumentu:

281 465

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl⁷:

C 07D 401/12
A 61K 31/44
C 07D 405/14
C 07D 417/14
C 07D 401/14
C 07D 471/04
C 07D 409/14

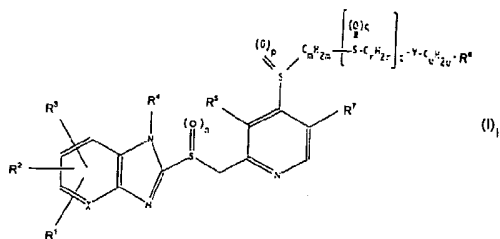
(73) Majiteľ patentu: Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Konstanz, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Hanauer Guido, Konstanz, DE;
Simon Wolfgang-Alexander, Konstanz, DE;
Zimmermann Peter, Konstanz, DE;
Opferkuch Wolfgang, Bochum, DE;
Kohl Bernhard, Konstanz, DE;
Grundler Gerhard, Konstanz, DE;
Senn-Bilfinger Jörg, Konstanz, DE;

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

(54) Názov vynálezu: Substituované arylalkyltioalkyltiopyridínové zlúčeniny, spôsob ich výroby a ich použitie

(57) Anotácia:
Sú opísané substituované arylalkyltioalkyltiopyridínové zlúčeniny vzorca (I). Uvedené zlúčeniny sú vhodné na použitie pri kontrole - zvládání baktérii *Helicobacter*.



Oblasť vynálezu

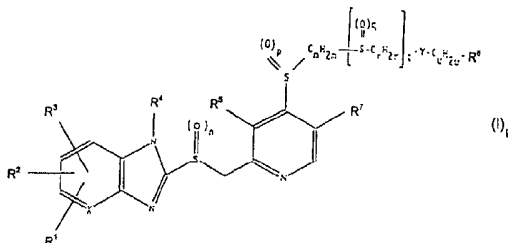
Vynález sa týka zlúčenín, ktoré sú určené na použitie vo farmaceutickom priemysle ako účinné zlúčeniny na prípravu liečiv.

Doterajší stav techniky

Prihláška európskeho patentu 150 586 opisuje 2-(pyridylmetyltio-a-sulfinyl)-benzimidazoly, ktoré môžu byť v polohe 4 pyridínovej časti molekuly substituované, *inter alia* radikálmi alkyltio alebo aryltio. Pri opísaných zlúčeninách sa zaznamenáva dlhodobá inhibícia sekrécie žalúdočnej kyseliny. V prihláške medzinárodného patentu WO89/03830 sa uvádza, že uvedené zlúčeniny a ďalšie štruktúrne podobné zlúčeniny sa považujú za vhodné na liečbu osteoporózy. V medzinárodnej patentovej prihláške WO92/12976 sa opisujú 2-(pyridylmetyltio-a-sulfinyl)-benzimidazoly, ktoré sú osobitným spôsobom substituované a je uvedené, že sú účinné proti baktériám *Helicobacter*, a preto sú v uvedenej prihláške ďalej opisované ako vhodné na prevenciu a liečbu celého radu chorôb žalúdka. V medzinárodnej patentovej prihláške WO93/24480 sa opisujú ďalšie 2-(pyridylmetyltio-a-sulfinyl)-benzimidazoly, ktoré sú osobitným spôsobom substituované a uvádza sa, že sú účinné voči baktériám *Helicobacter*.

Podstata vynálezu

Vynález sa vzťahuje na substituované arylalkyltioalkyltiopyridínové zlúčeniny vzorca (I)



v ktorom

X je CH alebo N,

Y je S, SO, SO₂, O, NH alebo N-C₁₋₄-alkyl,

R¹ je vodík, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy alebo halogén,

R² je vodík, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, halogén alebo trifluórmetyl, celkom alebo prevažne fluórom substituovaný C₁₋₄-alkoxy, chlórdifluórmetoxy, 2-chlór-1,1,2-trifluóretoxy alebo spolu s R³, ak sa vyžaduje, celkom alebo čiastočne fluórom substituovaný C₁₋₂-alkyléndioxy alebo chlórtrifluórretyléndioxy,

R³ je vodík, celkom alebo prevažne fluórom substituovaný C₁₋₄-alkoxy, chlórdifluórmetoxy, 2-chlór-1,1,2-trifluóretoxy alebo spolu s R², ak sa vyžaduje, celkom alebo čiastočne fluórom substituovaný C₁₋₂-alkyléndioxy alebo chlórtrifluórretyléndioxy,

R⁴ je vodík, C₁₋₄-alkyl, R¹⁴-substituovaný C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkylkarbonyl, C₂₋₄-alkenylkarbonyl, halogén-C₁₋₄-alkylkarbonyl, N(R¹⁵)R¹⁶-C₁₋₄-alkylkarbonyl, di-C₁₋₄-alkylkarbamoyl alebo C₁₋₄-alkylsulfonyl,

R⁵ je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkoxy,

R⁶ je mono- alebo di-C₁₋₄-alkylkarbamoylový alebo tio-karbamoylový radikál, N-C₁₋₄-alkyl-N°-kyanamidínový radikál, 1-N-C₁₋₄-alkylamino-2-nitroetylénový radikál, N-2-propinyl-N°-kyanoamidínový radikál, aminosulfonylamí-

dínový radikál, alebo R⁸- a R⁹- substituovaný cyklický alebo bicyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, pyrol, oxazol, izoxazol, tiazol, tiazolín, izotiazol, imidazol, imidazolín, pyrazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, tiadiazol-1-oxid, oxadiazol, pyridín, pyridín-N-oxid, pyrimidín, triazín, pyridón, benzimidazol, imidazopyridín, benzotiazol a benzoxazol,

R⁷ je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkoxy,

R⁸ je vodík, C₁₋₄-alkyl, hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy, halogén, nitro, guanidínový radikál, karboxyl, C₁₋₄-alkoxykarbonyl, R¹⁰-substituovaný C₁₋₄-alkyl alebo -N(R¹¹)R¹²,

R⁹ je vodík, C₁₋₄-alkyl, hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy, fluór, alebo trifluórmetyl,

R¹⁰ je hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy, karboxyl, C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo N(R¹¹)R¹², v ktorom

R¹¹ je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo -CO-R¹³ a

R¹² je vodík alebo C₁₋₄-alkyl, alebo v ktorom

R¹¹ a R¹² spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú

obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál,

R¹³ je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkoxy,

R¹⁴ je hydroxyl, C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo N(R¹⁵)R¹⁶, v ktorom

R¹⁵ je C₁₋₄-alkyl a

R¹⁶ je C₁₋₄-alkyl, alebo v ktorom

R¹⁵ a R¹⁶ spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál,

m je číslo od 2 po 7,

n je číslo 0 alebo 1,

p je číslo 0 alebo 1,

q je číslo 0, 1 alebo 2,

r je číslo od 2 po 7,

t je číslo 0 alebo 1 a

u je číslo od 0 po 7

a ich soli,

s výnimkou takých zlúčenín vzorca (I), v ktorých Y je S alebo SO a súčasne X je CH, t je číslo 0, u je číslo 0, R⁴ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl a R⁶ je R⁸- a R⁹- substituovaný cyklický systém alebo bicyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, pyrol, oxazol, izoxazol, tiazol, tiazolín, izotiazol, imidazol, imidazolín, pyrazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, pyridín, pyridín-N-oxid, pyrimidín, benzimidazol, a ďalej s vylúčením takých zlúčenín vzorca (I), v ktorých Y je NH alebo N-C₁₋₄-alkyl a, súčasne, t je číslo 0, a R⁵ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl.

Zoskupenie C₁₋₄-alkyl sú nerozvetvené alebo rozvetvené alkylové radikály, ktoré majú 1 až 4 uhlíkové atómy. Ako príklady možno uviesť radikál butyl, izobutyl, sekundárny butyl, terciárny butyl, propyl, izopropyl, etyl a radikál metyl.

Zoskupenie C₁₋₄-alkoxy je radikál, ktorý popri atóme kyslíka obsahuje jeden z uvedených C₁₋₄-alkylových radikálov. Ako príklady možno uviesť radikál metoxy a radikál etoxy.

V súvislostiach tohto vynálezu halogén znamená bróm, chlór a výhodne fluór.

Ako príklad celkom alebo prevažne fluórom substituovaných C₁₋₄-alkoxy možno uviesť radikály 1,2,2-trifluór-etoxy, 2,2,3,3,3-pentafluórpropoxy, perfluór-etoxy a najmä 1,1,2,2-tetrafluór-etoxy, trifluórmetoxy, 2,2,2-trifluór-etoxy a difluórmetoxy radikál.

Ak sa vyžaduje celkom alebo čiastočne fluórom substituovaný C₁₋₂-alkyléndioxy, potom ako príklady možno uviesť radikály metyléndioxy (-O-CH₂-O-), etyléndioxy (-O-CH₂-CH₂-O-), 1,1-difluór-etyléndioxy (-O-CF₂-CH₂-O-), 1,1,2,2-tetrafluór-etyléndioxy (-O-CF₂-CF₂-O-), a najmä ra-

dikály difluórmetyléndioxy (-O-CF₂-O-) a 1,1,2-trifluórmetyléndioxy (-O-CF₂-CHF-O-).

Ak R² a R³ spolu, ak sa to vyžaduje, sú celkom alebo čiastočne fluórom substituované C₁₋₂-alkyléndioxy alebo chlórtrifluórmetyléndioxy, potom substituenty R² a R³ sú viazané v susediacich polohách, výhodne k polohám 5 a 6, na benzozoskupení benzimidazolového kruhu.

Ako príklad R⁴-substituovaných C₁₋₄-alkylových radikálov možno uviesť 2-metoxycarbonyletyl, 2-etoxykarbonyletyl, metoxykarbonylmetyl, karboxymetyl, 2-hydroxyetyl, metoxymetyl, 2-metoxetyl, dimetylaminoetyl a radikál dimetylaminoetyl.

Zoskupenie C₁₋₄-alkylkarbonyl je radikál, ktorý popri karbonylovej skupine obsahuje jeden z uvedených C₁₋₄-alkylových radikálov. Ako príklad možno uviesť acetyl-ový radikál.

Zoskupenie C₂₋₄-alkenylkarbonyl je radikál, ktorý popri karbonylovej skupine obsahuje C₂₋₄-alkenyl-ový radikál, napríklad propenyl-ový radikál alebo butenyl-ový radikál. Ako príklad možno uviesť akryloyl-ový radikál.

Zoskupenie halogén-C₁₋₄-alkylkarbonyl je radikál, ktorý popri karbonylovej skupine obsahuje halogénom substituovaný C₁₋₄-alkyl-ový radikál. Ako príklad možno uviesť τ -chlórbutyryl-ový radikál.

Zoskupenie N(R¹⁵)R¹⁶-C₁₋₄-alkylkarbonyl je radikál, ktorý popri karbonylovej skupine obsahuje s -N(R¹⁵)R¹⁶ substituovaný C₁₋₄-alkyl-ový radikál. Ako príklad možno uviesť 3-dimetylamino-propionyl-ový radikál.

Zoskupenie di-C₁₋₄-alkylkarbamoyl je radikál, ktorý popri karbonylovej skupine obsahuje di-C₁₋₄-alkylaminový radikál. Tento di-C₁₋₄-alkylaminový radikál je aminový radikál, ktorý je substituovaný s dvoma rovnakými alebo rozdielnymi radikálmi z uvedených C₁₋₄-alkylových radikálov. Ako príklady možno uviesť radikály dimetylamino, dietylamo a diizopropylamo. Ako príklady di-C₁₋₄-alkylkarbamoylových radikálov možno uviesť dimetylkarbamoyl-ový radikál a dietylkarbamoyl-ový radikál.

Zoskupenie C₁₋₄-alkylsulfonyl je radikál, ktorý popri sulfonylovej skupine (-SO₂-) obsahuje jeden z uvedených C₁₋₄-alkylových radikálov. Ako príklad možno uviesť metylsulfonyl-ový radikál.

Mono- a di-C₁₋₄-alkylkarbamoylové radikály sú karbamoylové radikály (-CO-NH₂), ktoré sú substituované jedným alebo dvoma C₁₋₄-alkyl-ovými radikálmi, ktoré sú rovnaké alebo rozdielne od uvedených C₁₋₄-alkylových radikálov. Ako príklady možno uviesť metylkarbamoyl-ový, izopropylkarbamoyl-ový a dimetylkarbamoyl-ový radikál.

Mono- a di-C₁₋₄-alkyltiokarbamoylové radikály sú tiokarbamoylové radikály (-CS-NH₂), ktoré sú substituované jedným alebo dvoma C₁₋₄-alkyl-ovými radikálmi, ktoré sú rovnaké alebo rozdielne od uvedených C₁₋₄-alkylových radikálov. Ako príklady možno uviesť radikály metyltiokarbamoyl, izopropyltiokarbamoyl a dimetyltiokarbamoyl.

Ako príklad N-C₁₋₄-alkyl-N^o-kyanoamidinového radikálu možno výhodne uviesť N-metyl-N^o-kyanoamidinový radikál [-C(=NCN)-NH-CH₃].

Ako príklad 1-N-C₁₋₄-alkylamino-2-nitroetylénového radikálu možno výhodne uviesť 1-N-metylamino-2-nitroetylénový radikál [-C(NHCH₃)=CHNO₂].

Príklady radikálov -Y-C₆H₂₀-R⁶, kde R⁶ = N-C₁₋₄-alkyl-N^o-kyanoamidinový radikál, 1-N-C₁₋₄-alkylamino-2-nitroetyl [sic] radikál alebo N-2-propinyl-N^o-kyanoamidinový radikál sú výhodne také radikály, v ktorých Y znamená NH a u je číslo 0. V tejto spojitosti sa možno zmieniť najmä o tom, že radikál -Y-C₆H₂₀-R⁶ môže byť vytvorený radikálmi -NH-C(=NCN)NH-CH₃, -NH-C(NHCH₃)=CHNO₂ a radikálom -NH-C(=NCN)NH-CH₂CH₃.

Uvedená skupina C₆H₂₀ je výhodne viazaná k uhlíku cyklického alebo bicyklického systému, týkajúceho sa R⁶ tak, že (ak R⁶ je cyklický alebo bicyklický systém) ako príklady radikálov možno uviesť: fenylový, 2-furylový, 3-furylový, 2-tienyl-ový, 3-tienyl-ový, 3-pyrol-ový, 2-oxazol-ový, 4-oxazol-ový, 4-izooxazol-ový, 5-izooxazol-ový, 2-tiazol-ový, 3-izotiazol-ový, 2-imidazol-ový, 3-pyrazol-ový, 4-pyrazol-ový, 1,2,3-triazol-4-yl-ový, 1,2,5-tiadiazol-4-yl-ový, 1,2,5-tiadiazol-4-yl-1-oxid-ový, 1,2,4-tiazol-3-yl-ový, tetrazol-5-yl-ový, 1,3,4-tiadiazol-2-yl-ový, 1,2,3-tiadiazol-4-yl-ový, 1,2,5-tiadiazol-4-yl-ový, 1,2,5-tiadiazol-4-yl-1-oxid-ový, 1,3,4-oxadiazol-2-yl-ový, 2-pyridyl-ový, 4-pyridyl-ový, 2-pyrimidin-ový, 1,3,4-triazin-2-yl-ový, 2-benzimidazol-ový, 2-imidazopyridyl-ový, 2-benzotiazol-ový a 2-benzoxazol-ový radikál.

Zoskupenie C₁₋₄-alkoxykarbonyl je radikál, ktorý popri karbonylovej skupine obsahuje jeden z uvedených C₁₋₄-alkoxy radikálov. Ako príklad možno uviesť metoxykarbonyl-ový radikál a etoxykarbonyl-ový radikál.

Substituenty R⁸ a R⁹ môžu byť viazané v ktorejkoľvek možnej polohe cyklických alebo bicyklických systémov R⁶. Ako príklady R⁸- a R⁹- substituovaných radikálov R⁶ možno uviesť: 4-metylfenylový radikál, 3-dimetylamino-metylfenylový, 3-piperidinometylfenylový, 3-karboxymetylfenylový, 2-dimetylamino-metyl-5-metyl-3-furylový, 1-metylpyrol-3-yl-ový, 4,5-dimetyloxazol-2-yl-ový, 3,5-dimetylizoxazol-4-yl-ový, 4,5-dimetyltiazol-2-yl-ový, 4-metyl-5-karboxymetyltiazol-2-yl-ový, 1-metylimidazol-2-yl-ový, 1-metylpirazol-3-yl-ový, 1-(2-dimetylaminoetyl)-pyrazol-3-yl-ový, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl-ový, 1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl-ový, 1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl-ový, 1-(2-dimetylaminoetyl)-1,2,3-triazol-4-yl-ový, 1-metyl-tetrazol-5-yl-ový, 1-(2-dimetylaminoetyl)-tetrazol-5-yl-ový, 1-karboxymetyl-tetrazol-5-yl-ový, 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-ový, 5-trifluór-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-ový, 1-(2-hydroxyetyl)tetrazol-5-yl-ový, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-2-yl-ový, 3-amino-1,2,4-triazol-5-yl-ový, 4-metyl-5-trifluór-metyl-1,2,4-triazol-3-yl-ový a 4-amino-pyrimidin-2-yl-ový radikál.

Možné radikály -C_mH_{2m-1}, -C_nH_{2n-1} a -C₆H₂₀- sú nerozvetvené alebo rozvetvené radikály. Ako príklady možno uviesť heptylénový, izoheptylénový (2-metylhexylénový), hexylénový, izohexylénový (2-metylpentylénový), neohexylénový (2,2-dimetylbutylén), pentylénový, izopentylénový (3-metylbutylénový), butylénový, izobutylénový, sekundárny butylénový, propylénový, izopropylénový, etylénový a (pre -C₆H₂₀-) metylénový radikál.

Ako radikály -C_mH_{2m-1} možno prednostne uviesť etylénový (-CH₂-CH₂-) a butylénový (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) a výhodne propylénový (-CH₂-CH₂-CH₂-) radikál.

Ako radikály -C_nH_{2n-1} možno výhodne uviesť etylénový, propylénový a butylénový radikál.

Radikály -C₆H₂₀-, ktoré možno výhodne uviesť sú metylénový, etylénový a propylénový radikál. V ďalšom výhodnom uskutočnení je u číslo 0, potom zaniká člen -C₆H₂₀- alebo je to iba väzba a radikál R⁶ je priamo viazaný na skupinu Y.

V ďalšom výhodnom uskutočnení je t číslo 0, potom člen S(=O)_t-C₆H₂₀ zaniká [sic] alebo je to iba väzba a skupina Y je potom priamo viazaná na skupinu C_mH_{2m-1}.

Ako príklady radikálov, viazaných v polohe 4 na pyridínovom kruhu k skupine S(=O)_t možno uviesť: fenyltio-pentyl-ový, fenyltioetyl-ový, fenyltiopropyl-ový, fenyltiobutyl-ový, 4-metylfenyltioetyl-ový, 4-metylfenyltiopropyl-ový, 3-dimetylamino-metylfenyltioetyl-ový, 3-dimetylamino-metylfenyltiopropyl-ový, 3-piperidinometylfenyltioetyl-ový, 3-piperidinometylfenyltiopropyl-ový, 3-piperidinometylfenyltiobutyl-ový, 1-metyl-pyrol-3-tioetyl-ový, 4,5-dime-

tyloxazol-2-tiopropyl-ový, 3,5-dimetylizoxazol-5-tioetylo-
vý, 3,5-dimetylizoxazol-5-tiopropyl-ový, tiazol-2-tioety-
lový, tiazol-2-tiopropyl-ový, tiazol-2-tiobutyl-ový, 4-metyl-
-5-karboxymetyltiazol-2-tiopropyl-ový, 1-metylimidazol-2-
-tioetylový, 1-metylimidazol-2-tiopropyl-ový, 1-metylimi-
dazol-2-tiobutyl-ový, imidazol-2-tioetylový, imidazol-2-tio-
propyl-ový, pyrazol-3-tiopropyl-ový, 1-(2-dimetylamino-
etyl)-pyrazol-2-tioetylový, 1,3,4-oxadiazol-2-tioetylový,
1,3,4-oxadiazol-2-tiopropyl-ový [sic], 1,2,3-triazol-4-tioety-
lový, 1,2,3-triazol-4-tiopropyl-ový, 1,2,3-triazol-4-tiobuty-
lový, 1-metyl-1,2,3-triazol-4-tioetylový, 1-metyl-1,2,3-tria-
zol-4-tiopropyl-ový, 1,2,4-triazol-3-tioetylový, 1,2,4-triazol-
-3-tiopropyl-ový, 3-amino-1,2,4-triazol-5-tioetylový, 3-amino-
-1,2,4-triazol-5-tiopropyl-ový, 4-metyl-5-trifluórmetyl-
-1,2,4-triazol-3-tioetylový, 4-metyl-5-trifluórmetyl-1,2,4-
-triazol-3-tiopropyl-ový, 1-metyl-1,2,4-triazol-3-tioetylový,
1-metyl-1,2,4-triazol-3-tiopropyl-ový, 1-metyl-1,2,4-triazol-
-3-tiobutyl-ový, tetrazol-5-tioetylový, tetrazol-5-tiopropyl-
ový, tetrazol-5-tiobutyl-ový, 1-metyltetrazol-5-tioetylový,
1-metyltetrazol-5-tiopropyl-ový, 1-metyltetrazol-5-tiobuty-
lový, 1-(2-dimetylaminoetyl)-tetrazol-5-tioetylový, 1-(2-
-dimetylaminoetyl)-tetrazol-5-tiopropyl-ový, 1-(2-hydroxy-
etyl)-tetrazol-5-tioetylový, 1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-tio-
propyl-ový, 1,3,4-tiadiazol-2-tioetylový, 1,3,4-tiadiazol-2-
-tiopropyl-ový, 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-tioetylový, 5-me-
tyl-1,3,4-tiadiazol-2-tiopropyl-ový, 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-
-2-tiobutyl-ový, 5-trifluórmetyl-1,3,4-tiadiazol-2-tioetylový,
5-trifluórmetyl-1,3,4-tiadiazol-2-tiopropyl-ový, 1,2,3-tiadia-
zol-4-tioetylový, 1,2,3-tiadiazol-4-tiopropyl-ový, 1-karboxy-
metyltetrazol-5-tioetylový, 1-karboxymetyltetrazol-5-tio-
propyl-ový, 2-pyridinotioetylový, 2-pyridinotiopropyl-ový,
2-pyridinotibutyl-ový, 4-pyridinotioetylový, 4-pyridinotio-
propyl-ový, 4-pyridinotibutyl-ový, 2-pyrimidinotioetylový,
2-pyrimidinotiopropyl-ový, 2-pyrimidinotibutyl-ový, 4-amino-
pyrimidino-2-tioetylový, 4-aminopyrimidin-2-tiopropyl-
ový, 2-benzimidazol-5-tioetylový, 2-benzimidazol-5-tiopropyl-
ový, 4-metyltiazol-5-etyltiopropyl-ový, 2-guanidinotiazol-
-4-metyltiopropyl-ový, furyl-2-metyltiopropyl-ový, 5-dime-
tylaminometylfuryl-2-metyltiopropyl-ový, imidazopyridino-
-2-tiopropyl-ový, benzoxazol-2-tiopropyl-ový, benzotiazol-2-
-tiopropyl-ový, 4-metylfenylmetyltiopropyl-ový, dimetylkar-
bamoyltiopropyl-ový, dimetyltiokarbamoyltiopropyl-ový, N-
metyl-N°-kyanoamidinotiopropyl-ový, fenoxetylový, fe-
noxypropyl-ový, 4-metyltiazol-5-etyltioetylový, 2-guani-
dinotiazol-4-metyltioetylový, furyl-2-metyltioetylový, 5-di-
metylaminometylfuryl-2-metyltioetylový, imidazopyridin-
-2-tioetylový, benzoxazol-2-tioetylový, benzotiazol-2-tio-
etylový, 4-metylfenylmetyltioetylový, dimetylkarbamoyl-
tioetylový, dimetyltiokarbamoyltioetylový, N-metyl-N°-
kyanoamidinotioetylový, fenoxetylový, fenoxetylový, 4-
metyltiazol-5-etyltiobutyl-ový, 2-guanidinotiazol-4-metyl-
tiobutyl-ový, furyl-2-metyltiobutyl-ový, 5-dimetylamino-
metylfuryl-2-metyltiobutyl-ový, imidazopyridin-2-tiobutyl-
ový, benzoxazol-2-tiobutyl-ový, benzotiazol-2-tiobutyl-ový, 4-
metylfenylmetyltiobutyl-ový, dimetylkarbamoyltiobutyl-
ový, dimetyltiokarbamoyltiobutyl-ový, N-metyl-N°-kyano-
amidinotibutyl-ový, 4-metyltiazol-5-tioetylový, 4-metyltia-
zol-5-tiopropyl-ový, 4-metyltiazol-5-tiobutyl-ový, 1-metox-
ykarbonylmetyltetrazol-5-tioetylový, 1-metoxycarbonylme-
tyltetrazol-5-tiopropyl-ový, 1-metoxycarbonylmetyltetrazol-
-5-tiobutyl-ový, tienyl-2-metyltioetylový, tienyl-2-metyltio-
propyl-ový, tienyl-2-metyltiobutyl-ový, tienyl-2-etyltio-
etylový, tienyl-2-etyltiopropyl-ový, tienyl-2-etyltiobutyl-
ový, 5-chlór-tienyl-2-metyltioetylový, 5-chlór-tienyl-2-metyltio-
propyl-ový, 5-chlór-tienyl-2-metyltiobutyl-ový, 4-pyridylme-
tyltioetylový, 4-pyridylmetyltiopropyl-ový, 4-pyridylmetyl-
tiobutyl-ový, 2-pyridylmetyltioetylový, 2-pyridylmetyltio-

propyl-ový, 2-pyridylmetyltiobutyl-ový, 2-pyridyletyltio-
etylový, 2-pyridyletyltiopropyl-ový, 2-pyridyletyltiobuty-
lový, 3-dimetylaminometylfenylmetyltioetylový, 3-dime-
tylaminometylfenylmetyltiopropyl-ový, 3-dimetylamino-
metylfenylmetyltiobutyl-ový, 2-benzimidazolmetyltiopropyl-
ový, 2-benzimidazolmetyltiobutyl-ový, 5-nitroimidazol-1-
-etyltioetylový, 5-nitroimidazol-1-etyltiopropyl-ový, 5-nitro-
imidazol-1-etyltiobutyl-ový, 2-metyl-5-nitroimidazol-1-etyl-
tioetylový, 2-metyl-5-nitroimidazol-1-etyltiobutyl-ový, 2-
metyl-5-nitroimidazol-1-etyltiobutyl-ový, 5-nitroimidazol-
-1-propylytioetylový, 5-nitroimidazol-1-propylytiopropyl-
ový, 5-nitroimidazol-1-propylytiobutyl-ový, 2-metyl-5-nitroimi-
dazol-1-propylytioetylový, 2-metyl-5-nitroimidazol-1-pro-
pylytiopropyl-ový a 2-metyl-5-nitroimidazol-1-propylytiobuty-
lový radikál.

Možné soli zlučenin v zorca (I), v ktorom je n číslo 0, sú
všetky adičné soli kyselín. Bližšie možno uviesť všetky
farmakologicky prípustné soli anorganických a organ-
ických kyselín, bežne používané vo farmaceutických formu-
láciách. Soli, ktoré nie sú farmakologicky prípustné a ktoré
sa pôvodne získajú ako produkty prípravy, napríklad v
pribehu prípravy zlučenin podľa tohto vynálezu v priem-
yselnom meradle, sa premenia na farmakologicky prípustné
soli postupmi, ktoré sú odborníkom všeobecne známe.
Vhodné soli sú vo vode rozpustné a vo vode nerozpustné a-
dičné soli kyselín s kyselinami, ako je napríklad kyselina
chlorovodíková, kyselina bromovodíková, fosforečná kys-
elina, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina citróno-
vá, D-glukónová kyselina, kyselina benzoová, 2-(4-hydro-
xybenzoyl)benzoová kyselina, kyselina maslová, sulfosal-
icylová kyselina, kyselina maleínová, kyselina laurová, kys-
elina jablčná, kyselina fumárová, kyselina jantárová, kys-
elina šťavelová, kyselina vínna, kyselina embónová, kys-
elina stearová, kyselina toluénsulfónová, kyselina metánsul-
fónová alebo kyselina 3-hydroxy-2-naftoová. Pri príprave
solí sa kyseliny vytvárajúce soli použijú v pomerných
množstvách, ktoré sú ekvimolové alebo od nich odvodené v
závislosti od toho, aká soľ sa vyžaduje a od toho, či je kys-
elina jedno alebo viacsýtna.

Pri zlučeninách v zorca (I), v ktorých je n číslo 1 a/alebo
pri zlučeninách s karboxylovým radikálom sú možné ako
soli tiež soli so zásadami. Ako príklady solí zásad možno
uviesť soli lítne, sodné, draselné, vápenaté, hlinité, horeč-
naté, titaničité, amónne, meglumínové alebo guanidínové
soli. Podobne, ako pri príprave adičných solí kyselín, pri
príprave solí so zásadami sa zásady použijú v pomeroch
množstiev, zodpovedajúcich ekvimolovým pomerom alebo
od nich odvodeným pomerom.

Jedno uskutočnenie tohto vynálezu sa týka zlučenin
v zorca (I), v ktorom X je CH.

Iné uskutočnenie tohto vynálezu sa týka zlučenin v zorca
(I), v ktorom X je N.

Iné uskutočnenie tohto vynálezu sa týka zlučenin v zorca
(I), v ktorom je t číslo 1.

Dalšie uskutočnenie tohto vynálezu sú zlučenin v zorca
(I), v ktorých je u číslo od 1 do 7.

Dalšie uskutočnenie tohto vynálezu sú zlučenin v zorca
(I), v ktorých Y znamená O (kyslík).

Dalšie uskutočnenie tohto vynálezu sú zlučenin v zorca
(I), v ktorých X znamená CH, Y znamená S, t je číslo 0 a u
je číslo od 1 po 7.

Dalšie uskutočnenie tohto vynálezu sú zlučenin v zorca
(I), v ktorých X znamená CH, Y znamená S, t je číslo 0, u
je číslo 0 a R⁴ je R¹⁴-substituovaný C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkyl-
karbonyl, C₂₋₄-alkenylkarbonyl, halogén-C₁₋₄-alkylkarbo-
nyl, N(R¹⁵)R¹⁶-C₁₋₄-alkylkarbonyl, di-C₁₋₄-alkylkarbamoyl
alebo C₁₋₄-alkylsulfonyl.

Ďalšie uskutočnenie tohto vynálezu sú zlúčeniny vzorca (I), v ktorých Y znamená S, t je číslo 0, u je číslo 0 a R⁶ je mono- alebo di-C₁₋₄-alkylkarbamoylový alebo tiokarbamoylový radikál, N-C₁₋₄-alkyl-N^o-kyanoamidínový radikál, 1-N-C₁₋₄-alkylamino-2-nitroetylóv [sic] radikál, N-2-propinyl-N^o-kyanoamidínový radikál, aminosulfonylový radikál, alebo R⁸- a R⁹-substituovaný cyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa tiadiazol-1-oxid, triazín, pyridón, imidazopyridín, benzotiazol a benzoxazol.

Ďalšie uskutočnenie tohto vynálezu sú zlúčeniny vzorca (I), v ktorom Y je NH alebo N-C₁₋₄-alkyl, t je číslo 0 a R⁵ je C₁₋₄-alkoxy.

Výhodné zlúčeniny vzorca (I) sú také, v ktorých

X je CH alebo N,

Y je S, SO₂, O alebo N-C₁₋₄-alkyl,

R¹ je vodík, C₁₋₄-alkoxy alebo halogén,

R² je vodík, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy alebo halogén,

R³ je vodík,

R⁴ je vodík, R¹⁴-substituovaný C₁₋₄-alkyl, N(R¹⁵)R¹⁶-C₁₋₄-alkylkarbonyl, alebo C₁₋₄-alkylsulfonyl,

R⁵ je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkoxy,

R⁶ je mono- alebo di-C₁₋₄-alkyltiokarbamoylový radikál, N-C₁₋₄-alkyl-N^o-kyanamidínový radikál, 1-N-C₁₋₄-alkylamino-2-nitroetylóv radikál, N-2-propinyl-N^o-kyanoamidínový radikál, alebo R⁸- a R⁹- substituovaný cyklický alebo bicyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, oxazol, izoxazol, tiazol, tiazolín, izotiazol, imidazol, pyrazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, tiadiazol-1-oxid, oxadiazol, pyridín, pyrimidín, triazín, pyridon, benzimidazol, imidazopyridín, benzotiazol a benzoxazol,

R⁷ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl,

R⁸ je vodík, C₁₋₄-alkyl, hydroxyl, nitro, guanidínový radikál, karboxyl, C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo R¹⁰-substituovaný C₁₋₄-alkyl,

R⁹ je vodík, C₁₋₄-alkyl, hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy alebo fluór

R¹⁰ je hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy, karboxyl, C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo N(R¹¹)R¹², v ktorom

R¹¹ je C₁₋₄-alkyl alebo -CO-R¹³ a

R¹² je C₁₋₄-alkyl, alebo v ktorom

R¹¹ a R¹² spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál, R¹³ je C₁₋₄-alkyl,

R¹⁴ je hydroxyl, C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo N(R¹⁵)R¹⁶,

v ktorom

R¹⁵ je C₁₋₄-alkyl a

R¹⁶ je C₁₋₄-alkyl, alebo v ktorom

R¹⁵ a R¹⁶ spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál, m je číslo od 2 až 4,

n je číslo 0 alebo 1,

p je číslo 0,

q je číslo 0, alebo 2,

r je číslo od 2 až 4,

t je číslo 0 alebo 1 a

u je číslo od 0 až 3

a ich soli,

s vylúčením takých zlúčenín vzorca (I), v ktorých Y je S alebo SO a súčasne X je CH, t je číslo 0, u je číslo 0, R⁴ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl a R⁶ je R⁸- a R⁹- substituovaný cyklický systém alebo bicyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, oxazol, izoxazol, tiazol, tiazolín, izotiazol, imidazol, pyrazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, pyridín, pyrimidín a benzimidazol a ďalej s vylúčením takých zlúčenín vzorca (I), v ktorých Y je N-C₁₋₄-alkyl a, súčasne, t je číslo 0, a R⁵ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl.

Ešte výhodnejšie zlúčeniny vzorca (I) sú také, v ktorých

X je CH alebo N,

Y je S alebo SO₂,

R¹ je vodík, C₁₋₄-alkoxy alebo fluór,

R² je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo fluór,

R³ je vodík,

R⁴ je vodík, R¹⁴-substituovaný C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkylsulfonyl,

R⁵ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl,

R⁶ je di-C₁₋₄-alkyltiokarbamoylový radikál, N-C₁₋₄-alkyl-N^o-kyanamidínový radikál, alebo R⁸- a R⁹- substituovaný cyklický alebo bicyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, tiazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, pyridín, pyrimidín a triazín,

R⁷ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl,

R⁸ je vodík, C₁₋₄-alkyl, hydroxyl, nitro, guanidínový radikál, C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo R¹⁰-substituovaný C₁₋₄-alkyl,

R⁹ je vodík, C₁₋₄-alkyl, hydroxyl alebo fluór,

R¹⁰ je hydroxyl, C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo N(R¹¹)R¹²,

v ktorom

R¹¹ je C₁₋₄-alkyl a

R¹² je C₁₋₄-alkyl, alebo v ktorom

R¹¹ a R¹² spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál, R¹⁴ je C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo N(R¹⁵)R¹⁶,

v ktorom

R¹⁵ je C₁₋₄-alkyl a

R¹⁶ je C₁₋₄-alkyl, alebo v ktorom

R¹⁵ a R¹⁶ spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál, m je číslo od 2 až 4,

n je číslo 0,

p je číslo 0,

t je číslo 0 a

u je číslo od 0 až 3

a ich soli,

s vylúčením takých zlúčenín vzorca (I), v ktorých Y je S a súčasne X je CH, u je číslo 0, R⁴ je vodík a R⁶ je R⁸- a R⁹- substituovaný cyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, tiazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, pyridín a pyrimidín.

Výhodné sú zlúčeniny, ktoré majú vzorec (I), v ktorých

X je CH alebo N,

Y je S alebo SO₂,

R¹ je vodík, C₁₋₄-alkoxy alebo fluór,

R² je vodík alebo fluór,

R³ je vodík,

R⁴ je vodík,

R⁵ je C₁₋₄-alkyl,

R⁶ je di-C₁₋₄-alkyltiokarbamoylový radikál alebo R⁸- a R⁹- substituovaný cyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, tiazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, pyridín a pyrimidín,

R⁷ je vodík,

R⁸ je vodík, nitro, C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo R¹⁰-substituovaný C₁₋₄-alkyl,

R⁹ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl,

R¹⁰ je C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo N(R¹¹)R¹²,

v ktorom

R¹¹ je C₁₋₄-alkyl a

R¹² je C₁₋₄-alkyl, alebo v ktorom

R¹¹ a R¹² spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál, m je číslo od 2 až 3,

n je číslo 0,

p je číslo 0,
t je číslo 0 a
u je číslo od 1 až 3
a ich soli.

Jedno uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých X znamená CH.

Ďalšie uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých X znamená N.

Ďalšie uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých Y znamená S.

Ďalšie uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých R¹ a R² sú vodík.

Ďalšie uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých u je číslo 1.

Ďalšie uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých u je číslo 2.

Ďalšie uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých m je číslo 2.

Ďalšie uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých m je číslo 3.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny vzorca (I), v ktorých

X je CH alebo N,

Y je S,

R¹ je vodík,

R² je vodík,

R³ je vodík,

R⁴ je vodík,

R⁵ je C₁₋₄-alkyl,

R⁶ je R⁸- a R⁹- substituovaný cyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, tiazol, imidazol, triazol, tiadiazol, pyridín, a pyrimidín,

R⁷ je vodík,

R⁸ je nitro,

R⁹ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl,

m je číslo od 2 až 3,

n je číslo 0,

p je číslo 0,

t je číslo 0 a

u je číslo od 1 až 3

a ich soli.

Ešte výhodnejšie sú zlúčeniny vzorca (I), v ktorých

X je CH alebo N,

Y je S,

R¹ je vodík,

R² je vodík,

R³ je vodík,

R⁴ je vodík,

R⁵ je C₁₋₄-alkyl,

R⁶ je R⁸- a R⁹- substituovaný imidazol,

R⁷ je vodík,

R⁸ je nitro,

R⁹ je vodík, alebo C₁₋₄-alkyl,

m je číslo od 2 alebo 3,

n je číslo 0,

p je číslo 0,

t je číslo 0 a

u je číslo od 1 až 3

a ich soli.

Príklady zlúčenín podľa tohto vynálezu sa uvádzajú v nasledujúcich tabuľkách.

Tabuľka 1

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých n = 0, p = 0, q = 0, R⁶ = dimetylkarbamoyl a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0

Tabuľka 2

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých n = 0, p = 0, q = 0, R⁶ = dimetyltiokarbamoyl a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0

Tabuľka 3

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^6 = N$ -metyl- N° -kyanoamidínový radikál a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0

Tabuľka 4

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^6 = 1$ -N-metyl-2-nitroetylový radikál a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0

Tabuľka 5

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^6 = N$ -(2-propin-1-yl)- N° -kyanoamidínový radikál a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0

Tabuľka 6

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^6 = 5,6$ -dihydroxy-1,3,4-triazín-2-ylóv radikál a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0

Tabuľka 7

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^6 =$ metylsulfonylový radikál a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃		fenyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		3-dimethylamino-metylfenyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		3-piperidinometyl-fenyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		2-tiazolyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		4,5-dimetyl-2-tiazolyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		2-imidazolyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		1-metyl-2-imidazolyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		1-metyl-1,2,3-triazol-4-ylH	3	-	0	0	
CH	S	H	H	H	CH ₃		1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		tetrazol-5-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		1-metyltetrazol-5-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		1-(2-dimethylaminoetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		1,2,3-tiadiazol-4-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		2-pyridinyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		4-pyridinyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		2-pyrimidinyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		2-benzimidazolyl	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃		5,6-dihydroxy-1,3,4-triazin-2-y	H	3	-	0	0

Tabuľka 8

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
CH	O	H	H	H	CH ₃	fenyl	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-dimetylamino-metylfenyl	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometylfenyl	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	fenyl	H	2	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-dimetylamino-metylfenyl	H	2	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometylfenyl	H	2	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	2	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	2	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	fenyl	H	4	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-dimetylamino-metylfenyl	H	4	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometylfenyl	H	4	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	4	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	4	-	0	0

Tabuľka 9

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
N	S	H	H	H	CH ₃	fenyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	3-dimetylamino-metylfenyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometylfenyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-tiazolyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-imidazolyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-dimetylamino-etyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-benzimidazolyl	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	5,6-dihydroxy-1,3,4-triazin-2-yl	H	3	-	0	0

Tabuľka 10

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	fenyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-dimetylamino-metylfenyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometylfenyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tiazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-imidazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-dimetylamino-etyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1

CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-benzimidazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-furanyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tienyl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-chlórtiofen-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-(2-dimetylamino-metyl)-furan-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-furan-2-yl	H	3	-	0	1

Tabuľka 11

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	fenyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	3-dimetylamino-metylfenyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometylfenyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-tiazolyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-imidazolyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-(2-dimetylamino-etyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-benzimidazolyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-furanyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-tienyl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-chlórtiofen-2-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-(2-dimetylamino-metyl)-furan-2-yl	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-metyl-furan-2-yl	H	3	-	0	2

Tabuľka 12

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	fenyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	3-dimetylamino-metylfenyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	3-piperidinometylfenyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-tiazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-imidazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-(2-dimetylamino-etyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1

CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-(2-dimetyl-aminoetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-benzimidazol-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-furanyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-tienyl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	5-chlórtiofén-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	5-(2-dimetylaminometyl)-furan-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	5-metyl-furán-2-yl	H	3	-	0	1

Tabuľka 13

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	m	r	t	u
CH	S	F	H	H	CH ₃	fenyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	3-dimetylaminometyl-fenyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	3-piperidinometyl-fenyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-tiazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-imidazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-(2-dimetylaminometyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-benzimidazolyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-furanyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-tienyl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	5-chlórtiofén-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	5-(2-dimetylaminometyl)-furan-2-yl	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	5-metyl-furán-2-yl	H	3	-	0	1

Tabuľka 14

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	fenyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-dimetylaminometyl-fenyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometyl-fenyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tiazolyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-imidazolyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-dimetylaminometyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-benzimidazolyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-nitroimidazol-1-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-furanyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tienyl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-chlórtiofén-2-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-(2-dimetylaminometyl)-furan-2-yl	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-furán-2-yl	H	3	-	0	2

Tabuľka 15

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	fenyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-dimetylaminometyl-fenyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometyl-fenyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tiazolyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-imidazolyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-dimetylaminometyl)-tetrazol-5-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	3	3	1	0

CH	S	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-benzimidazolyl	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	5,6-dihydroxy-1,3,4-triazin-2-yl	H	3	3	1	0

Tabuľka 16

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	fenyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-dimethylamino-metylfenyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometylfenyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tiazolyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-imidazolyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-dimethylaminoetyl)-tetrazol-5-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl		H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-benzimidazolyl		H	2	2	1	2

Tabuľka 17

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	fenyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-dimethylamino-metylfenyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-piperidinometylfenyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tiazolyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-imidazolyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-dimethylaminoetyl)-tetrazol-5-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-benzimidazolyl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-nitroimidazol-1-yl		H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl		H	3	-	0	3

CH	S	H	H	H	CH ₃	2-furanyl	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tienyl	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-chlórtiofén-2-yl	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-(2-dimethylaminoetyl)-furan-2-yl	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-furan-2-yl	H	3	-	0	3

Tabuľka 18

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	fenyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-dimethylamino-metylfenyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-piperidino-metylfenyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tiazolyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-imidazolyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-dimethylaminoetyl)-tetrazol-5-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-benzimidazolyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-nitroimidazol-1-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-furanyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-tienyl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-chlórtiofén-2-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-(2-dimethylaminoetyl)-furan-2-yl		H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-metyl-furan-2-yl		H	3	-	0	1

Tabuľka 19

Zlúčeniny vzorca (I) (pozri priložený 1. list prehľadu vzorcov), v ktorých $n = 0$, $p = 0$, $q = 0$, $R^4 = H$ a s uvedenými ďalšími substituentami:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	m	r	t	u
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	fenyl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	3-dimethylamino-metylfenyl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	3-piperidino-metylfenyl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-tiazolyl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4,5-dimetyl-2-tiazolyl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-imidazolyl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-metyl-2-imidazolyl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,3-triazol-4-yl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-metyl-1,2,3-triazol-4-yl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,4-triazol-3-yl		H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl		H	2	2	1	2

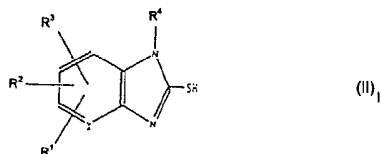
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	tetrazol-5-yl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-metyltetrazol-5-yl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-(2-dimetylaminoetyl)-tetrazol-5-yl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-(2-hydroxyetyl)-tetrazol-5-yl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,3-tiadiazol-4-yl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-pyridinyl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4-pyridinyl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-pyrimidinyl	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-benzimidazol-yl	H	2	2	1	2

a soli zlúčenín, zahrnutých v uvedených tabuľkách.

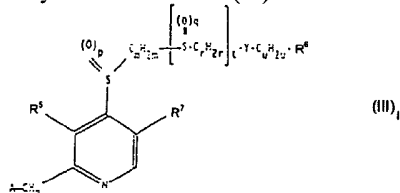
Vynález ďalej zahŕňa spôsob prípravy zlúčenín, ktoré majú vzorec (I), a ich soli.

Uvedený spôsob prípravy zahŕňa

a) reakcie markaptobenzimidazolov vzorca (II)

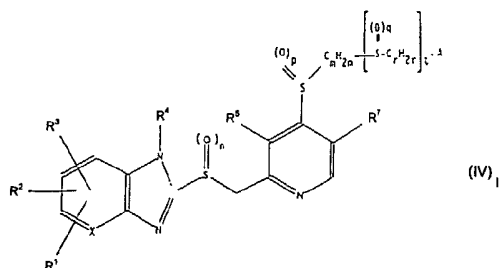


v ktorom R¹, R², R³, R⁴ a X majú uvedené významy, s pikolinovými derivátmi vzorca (III)



v ktorom R⁵, R⁶, R⁷, Y, m, p, q, r, t a u majú uvedené významy a A je vhodná vymeniteľná skupina, alebo

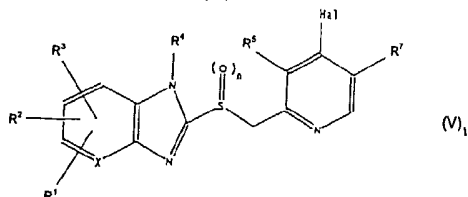
b) reakcie zlúčenín vzorca (IV)



v ktorom R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, m, r, t a X majú uvedené významy, n, p, a q sú čísla 0 a A je vhodná vymeniteľná skupina,

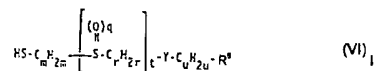
so zlúčeninami R₆-C_uH_{2u}-YH (kde Y je S, O, NH alebo C₁₋₄-alkyl), alebo

c) reakcie zlúčenín vzorca (V)



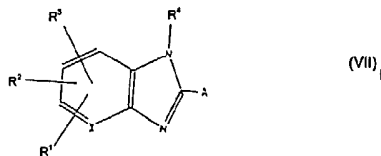
v ktorom X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, a n majú uvedené významy a Hal je atóm halogénu,

s tiolmi VI, ktoré majú vzorec (VI)



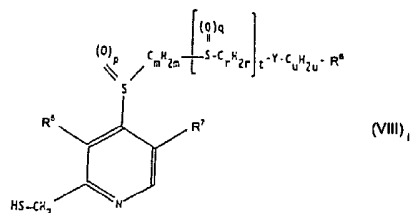
v ktorom R⁶, Y, m, q, r, t a u majú uvedené významy, alebo

d) reakcie benzimidazolov, ktoré majú vzorec (VII)



v ktorom R¹, R², R³, R⁴ a X majú uvedené významy a A je vhodná vymeniteľná skupina,

s pyridínmi, ktoré majú vzorec (VIII)



v ktorom R⁵, R⁶, R⁷, Y, m, p, q, r, t a u majú uvedené významy a

(ak zlúčeniny vzorca (I), kde n = 1 alebo p = 1 a/alebo q = 1 alebo 2 a/alebo Y = SO alebo SO₂ sú vyžadovaným konečným produktom) následnou oxidáciou získaných zlúčenín, kde n = 0 a/alebo p = 0 a/alebo q = 0 a/alebo Y = S a/alebo, ak sa vyžaduje, následnou premenou výsledných zlúčenín na soli,

a/alebo, ak sa vyžaduje, následne premenou výsledných solí na voľné zlúčeniny.

Pri uvedených reakciách sa východiskové látky môžu použiť ako také, alebo voliteľne vo forme ich solí.

Vhodné vymeniteľné skupiny A sú napríklad halogénové atómy, najmä chlór, alebo hydroxylové skupiny, aktivované esterifikáciou (napríklad s p-toluénsulfónovou kyselinou).

Reakcia zlúčeniny, ktorá má vzorec (II) so zlúčeninou, ktorá má vzorec (III) sa vykoná vo vhodných rozpúšťadlách, výhodne v polárnych aprotických alebo protických rozpúšťadlách (ako sú metanol, etanol, izopropanol, dimetylsulfoxid, acetón, dimetylformamid alebo acetonitril), s prídavkom alebo s vylúčením vody. Reakcia sa uskutoční napríklad v prítomnosti akceptora protónov. Vhodné akceptory protónov sú hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný, uhličitany alkalických kovov, ako je uhličitan draselný alebo terciárne amíny, ako sú pyridín, trietanolamín, alebo etyldiizopropylamín. Voliteľne sa reakcia môže tiež uskutočniť bez akceptora protónov. Ak je vhodné, potom sa v takom prípade a v závislosti od druhu východiskových zlúčenín môžu najprv oddeliť adičné soli v osobitne čistom stave. Reakčná teplota môže byť medzi 0 °C a 150 °C, v prítomnosti akceptorov protónov je uprednostňovaná reakčná teplota medzi 20 °C a 80 °C, bez prítomnosti akceptorov protónov je uprednostňovaná teplota medzi 60 °C a 120 °C, osobitne teplota varu použitého rozpúšťadla. Reakčné časy sú medzi 0,5 a 30 hodinami.

Reakcia zlúčenín IV so zlúčeninami R⁶-C_uH_{2u}-YH sa vykoná v podstate rovnakým spôsobom ako reakcia zlúčenín II so zlúčeninami III.

Reakcia zlúčenín V s tiolmi VI sa vykoná spôsobom všeobecne známym odborníkom, skúseným v oblasti prí-

pravy sulfidov z tiolov a halogenovaných aromatických zlúčenín. Halogénový atóm Hal je prednostne atóm chlóru.

Reakcia zlúčenín VII so zlúčeninami VIII sa vykoná v podstate podobne ako reakcia zlúčenín II so zlúčeninami III.

Uvedená oxidácia sulfidov na sulfoxidy alebo sulfóny sa vykoná v podmienkach dobre známych odborníkom v oblasti oxidácie sulfidov na sulfoxidy alebo sulfóny [v tejto súvislosti porovnaj napríklad Drabowicz J. a Mikolajczyk M., *Organic Preparations and Procedures Int.* **14** (1 až 2), 45 až 89 (1982), alebo Block E. v: Patai S., *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, časť 1, strany 539 až 608, John Wiley & Sons (Interscience Publication), 1980]. Použiteľné oxidačné činidlá sú všetky činidlá, ktoré sa zvyčajne používajú pri oxidácii sulfidov na sulfoxidy alebo sulfóny, bližšie to sú peroxykyseliny, ako je napríklad peroxyoctová kyselina, trifluórpéroxyoctová kyselina, 3,5-dinitroperoxybenzoová kyselina, peroxymaleinová kyselina, monoperoxyftalát horečnatý, alebo výhodne m-chlórpéroxybenzoová kyselina.

Reakčná teplota je medzi -70 °C a teplotou varu použitého rozpúšťadla (v závislosti od reaktivity oxidačného činidla a stupňa zriedenia); výhodne je reakčná teplota medzi -30 °C a +20 °C. Ako vhodný spôsob oxidácie sa tiež ukázala oxidácia halogénmi alebo hypohalitmi (napríklad vodným roztokom chlórnanu sodného), ktorá sa výhodne vykonáva pri teplotách medzi 0 °C a 50 °C. Reakcia sa výhodne vykoná v prostredí inertných rozpúšťadiel, napríklad v prostredí aromatických alebo chlórovaných uhľovodíkov, ako je benzén, toluén, dichlórmetán alebo chloroform, výhodne v prostredí esterov alebo éterov, ako je octan etylatý, octan izopropylatý alebo dioxán, alebo v prostredí alkoholov, výhodne v prostredí izopropanolu.

Uvedené sulfoxidy podľa tohto vynálezu sú opticky aktívne zlúčeniny. V závislosti od druhu substituentov môžu byť v molekulách prítomné ďalšie chirálne centrá. Preto tento vynález zahŕňa ako enantioméry, tak aj diastereoméry, ich zmesi a racemáty. Enantioméry sa môžu izolovať všeobecne známym spôsobom (napríklad prípravou a oddeľovaním zodpovedajúcich diastereomérnych zlúčenín; porovnaj napríklad WO92/08716).

Zlúčeniny II sú známe, napríklad z WO86/02646, EP 134 400 alebo z EP 127 763. Uvedené zlúčeniny III, v ktorých $p = 0$ a $q = 0$ sa môžu pripraviť napríklad tak, ako sa uvádza v ďalších uvedených príkladoch.

Na prípravu zlúčenín vzorca (III), v ktorých $p = 1$ a $q = 1$ alebo 2 a $Y = SO$ alebo SO_2 sa oxidujú príslušné 2-hydroxymetyl-4-merkaptosubstituované pyridíny, napríklad použitím m-chlórpéroxybenzoovej kyseliny a následnou chloráciou, napríklad s použitím tiónylchloridu. Reakcia s 2-merkaptobenzimidazolmi poskytuje zlúčeniny vzorca (I), v ktorých $p = 1$ a $q = 1$ alebo 2 a $Y = SO$ alebo SO_2 .

V závislosti od druhu substituenta R^9 sa môžu oxidáciou získať tiež sulfoxidy alebo sulfóny s $n = 1$. Príslušné sulfidy a sulfoxidy alebo sulfóny možno teda pripraviť výberom vhodných východiskových zlúčenín alebo použitím selektívnych oxidačných činidiel.

Potrebné východiskové zlúčeniny na prípravu zlúčenín vzorca (III) sa môžu pripraviť napríklad z príslušných halogénových zlúčenín podobne, ako sa uvádza v J. Med. Chem. **14**, 349 (1971).

Podobne aj zlúčeniny V, VI, VII a VIII sú známe alebo sa môžu pripraviť spôsobmi všeobecne známymi zo známych východiskových zlúčenín. Napríklad, zlúčeniny vzorca (V) sa získajú reakciou zlúčenín vzorca (II) so 4-halogénpyridínmi, ktoré zodpovedajú zlúčeninám vzorca (III).

Vynález sa podrobnejšie objasňuje v ďalej uvedených príkladoch bez toho, aby príklady akokoľvek obmedzovali rozsah vynálezu. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu a východiskové zlúčeniny sa môžu pripravovať obdobnými spôsobmi, aké sa opisujú v príkladoch.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Konečné produkty

Príklad 1

2-[[[3-metyl-4-[(2-fenoxy)etyl]tio]-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol

2-[[[4-(2-chlóretyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol (10 mmolov) sa [*sic*] miešal pri 100 °C v acetonitrile (25 ml) počas 24 hodín s fenolom (20 mmolov) a uhlíčanom draselným (60 mmolov). Po odfiltrovaní sa filtrát skoncentroval, zvyšok sa vybral dichlórmetánom, premýl 0,1 M roztokom hydroxidu sodného. Roztok sa sušil nad síranom horečnatým, skoncentroval a chromatografoval na silikagéli (EA/MeOH).

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala z čistých podielov po kryštalizácii z diizopropyléteru vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 72 až 73 °C s výťažkom 64 % teoretického výťažku.

Príklad 2

2-[[[3-metyl-4-[(4-fenoxy)butyl]tio]-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol

Reakciou 2-[[[4-(2-chlórbutiltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazolu s fenolom sa postupom, opísaným v príklade 1 získala v nadpise uvedená zlúčenina. Produkt mal teplotu topenia 122 až 123 °C. Výťažok produktu bol 69 % teoretického výťažku.

Príklad 3

2-[[[3-metyl-4-[5-(4-metylfenyl)-1,4-ditia-pent-1-yl]-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol

Reakciou 2-[[[4-(2-chlóretyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazolu s 4-metylbenzylmerkaptánom a po rekryštalizácii z metanolu/toluénu sa postupom, opísaným v príklade 1 získala v nadpise uvedená zlúčenina. Produkt mal teplotu topenia 129 až 130 °C. Výťažok produktu bol 55 % teoretického výťažku.

Príklad 4

2-[[[4-[3-dimetylditiokarbamoylpropyl]tio]-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol

Reakciou 2-[[[4-(3-chlóretyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazolu v etanole bez prídavku vody so sodnou soľou dimetylkarbamátu sa postupom, opísaným v príklade 5 získala v nadpise uvedená zlúčenina. Produkt mal formu bezfarebných kryštálov a mal teplotu topenia 115 až 117 °C. Výťažok produktu bol 94 % teoretického výťažku.

Príklad 5

2-[[[4-[(6-furan-2-yl)-1,5-ditiahex-1-yl]-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol

2-[[[4-3-chlórbutiltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol (3 mmolov) sa miešal pri teplote refluxu s 2-furylmetyltiolom (3,6 mmolov) a s 1 M roztokom hydroxidu sodného (4 ml) v etanole (20 ml) počas 20 hodín. Po odparení etanolu za vákua sa potom pridalo 20 ml vody a zmes sa extrahovala 3 x 10 ml octanu etylatého. Spojené organické vrstvy sa skoncentrovali a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (octan etylatý/meta-

nol/trietylamin). V nadpise uvedená zlúčenina sa získala po kryštalizácii z prostredia dichlórmetánu/diizopropyléteru vo forme bežového prášku s teplotou topenia 113 až 116 °C s výťažnosťou 69 % z teoretického výťažku.

Príklad 6

Trihydrochlorid 2-[[[4-[6-(2-dimethylaminofuran-5-yl)-1,5-ditiahex-1-yl]-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazolu

Reakciou 5-dimethylaminometyl-2-furylmetyliolu podľa postupu, opísaného v príklade 5 sa získala voľná báza v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme olejovitej látky. V nadpise uvedená zlúčenina vo forme hydrochloridu sa môže získať z roztoku voľnej bázy v acetóne zrážaním plyným chlorovodíkom. Teplota topenia produktu bola 112 °C (s rozkladom).

Príklad 7

Trihydrochlorid 2-[[[3-metyl-4-[7-(5-metyltiazol-4-yl)-1,5-ditiahept-1-yl]-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazolu

Reakciou 2-(5-metyl-4-tiazolyl)etyliolu podľa postupu, opísaného v príklade 5 a po zrážaní koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou z prostredia acetónu sa získala v nadpise uvedená zlúčenina. Teplota topenia produktu bola 159 až 162 °C. Výťažok bol 83 % teoretického výťažku.

Príklad 8

Trihydrochlorid 2-[[[3-metyl-4-[6-(2-guanidinotiazol-4-yl)-1,5-ditiahex-1-yl]-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazolu

Reakciou 2-guanidinotiazolu-4-metyliolu podľa postupu, opísaného v príklade 5 a po zrážaní éterovým roztokom kyseliny chlorovodíkovej z prostredia acetónu sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebného, veľmi hygroskopického prášku s výťažkom 29 % teoretického výťažku. Produkt mal teplotu topenia 185 °C (s rozkladom).

Príklad 9

2-[[[3-metyl-4-[5-(1-benzimidazol-2-yl)-1,5-ditiapent-1-yl]-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol

Pri 60 °C sa miešal 2-[[[4-[3-chlórpropyltio]-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol (1 mmol) s 2-merkaptotetrahydro-1H-benzimidazolom (1,05 mmolu) a s 1 M roztokom hydroxidu sodného (3 ml) v 10 ml etanolu počas 20 hodín. Potom sa reakčná zmes zriedila ďalšími 10 ml vody. Zmes sa nechala vychladnúť a vylúčená usadenina sa odfiltrovala, premyla s etanolom/vodou (1/1) a sušila vo vákuu. V nadpise uvedená zlúčenina sa získala vo forme sivého prášku s teplotou topenia 85 až 87 °C. Výťažok produktu bol 83 % teoretického výťažku.

Príklad 10

2-[[[4-[5-benzotiazol-2-yl)-1,5-ditiapent-1-yl]-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala reakciou s 2-merkaptobenzotiazolom postupom, uvedeným v príklade 9. Teplota topenia produktu bola 126 až 128 °C a výťažok 85 % teoretického výťažku.

Príklad 11

2-[[[4-[5-benzoxazol-2-yl)-1,5-ditiapent-1-yl]-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala reakciou s 2-merkaptobenzoxazolom postupom, uvedeným v príklade 9. Teplota topenia produktu bola 73 až 76 °C a výťažok 72 % teoretického výťažku.

Príklad 12

2-[[[5-[2-[1H-benzimidazol-2-yltio]-metyl]-3-metyl-4-pyridinyl]-1,5-ditiapent-1-yl]-pyridín-3-karboxylát sodný

2-[[[4-(3-chlórpropyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol a metylester kyseliny merkaptonikotínovej (po 1,2 ekvivalentoch) v metanole sa zahrievali do varu pod spätným chladičom s 5 ekvivalentami uhličitanu vápenatého počas 20 hodín. Po vychladnutí sa zmes filtrovala a skoncentrovala do sucha. Produkt sa vybral vodou a extrahoval dichlórmetánom. Dichlórmetán sa z vodnej fázy oddestiloval. Tuhý podiel z vodnej fázy sa odfiltraval pomocou odsávania, premyl sa vodou a sušil. V nadpise uvedená zlúčenina sa získala s výťažkom 47 % teoretického výťažku; produkt mal teplotu topenia 129 až 131 °C.

Príklad 13

2-[[[4-[3-(2-karboxyfenyltio)propyltio]-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazol

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala reakciou s 2-merkaptobenzoovou kyselinou obdobným postupom, ako sa uvádza v príklade 12 a po pridaní vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej do vodnej fázy. Produkt mal formu bežovej tuhej látky s teplotou topenia 142 °C (s rozkladom). Výťažok produktu bol 57 % teoretického výťažku.

Príklad 14

2-[[[3-metyl-4-(3-pyridin-4-yltio)propyltio]-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-imidazo[4,5-b]pyridín

2-[[[4-(3-chlórpropyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-imidazo[2,3-b]-pyridín a 4-merkaptopyridín (po 1,3 ekvivalentoch) sa zahrievali v zmesi etanolu/vody 2 : 1 a s roztokom hydroxidu sodného (2 ekvivalenty) počas 24 hodín. Potom sa reakčná zmes zriedila vodou a nechala sa vychladnúť. Vylúčený tuhý podiel sa odfiltraval odsávaním a sušil. Získala sa tak v nadpise uvedená zlúčenina, ktorá mala teplotu topenia 69 až 72 °C. Výťažok produktu bol 39 % teoretického výťažku.

Príklad 15

2-[[[3-metyl-4-(3-(1-metyltetrazol-5-yltio)propyltio)-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-imidazo[4,5-b]-pyridín

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala reakciou s 1-metyl-2-merkaptotetrazolom obdobným postupom, ako sa uvádza v príklade 14. Produkt mal teplotu topenia 56 °C (s rozkladom). Výťažok produktu bol 78 % teoretického výťažku.

Príklad 16

2-[[[3-metyl-4-(3-pyrimidin-2-yltio)propyltio)-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-imidazo[4,5-b]-pyridín

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala reakciou s 2-merkaptopyrimidinom obdobným postupom, ako sa uvádza v príklade 14. Produkt mal teplotu topenia 136 °C (s rozkladom). Výťažok produktu bol 90 % teoretického výťažku.

Príklad 17

Trihydrochlorid 2-[[[4-[3-(1-(2-dimethylaminoetyl)tetrazol-5-yltio)propyltio)-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-imidazo[4,5-b]-pyridín

V nadpise uvedená zlúčenina sa ako voľná báza v olejovitej forme získala reakciou s 1-[(2-dimethylamino)etyl]-5-merkaptotetrazolom obdobným postupom, ako sa uvádza v príklade 14. Hydrochlorid sa pripravil z uvedenej voľnej bázy použitím koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej v prostredí acetónu. V nadpise uvedená zlúčenina sa

získala ako bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 81 až 83 °C. Výťažok produktu bol 39 % teoretického výťažku.

Príklad 18

2-([4-[5-(N-kayano-N°-metylamidino)-1,5-ditiapent-1-yl]-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio)-1H-benzimidazol

Reakciou so sodnou soľou N-kyano-N°-metylizotiomočoviny v prostredí izopropanolu sa obdobným postupom, ako sa uvádza v príklade 5 priamo pripravila v nadpise uvedená zlúčenina, ktorá sa izolovala po pridaní vody do reakčnej zmesi. Produktom bola svetlo žltá tuhá látka s teplotou topenia 136 až 138 °C. Výťažok produktu bol 79 % teoretického výťažku.

Príklad 19

2-{4-[3-(5-chlórtiofen-2-ylmetyltio)-propyltio]-3-metyl-pyridin-2-ylmetyltio)-1H-benzimidazol

364 mg (1 mmol) 2-([4-(3-chlórrpropyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio)-1H-benzimidazolu, 340 mg (1,4 mmolu) 5-chlór-2-tiofén-2-ylmetylizotiurónium chloridu a 1,8 ml (3,5 mmolu) 2 M roztoku NaOH sa zahrievalo v 10 ml etanolu pri teplote refluxu počas 3 hodín. Reakčná zmes sa zriedila vodou a etanol sa oddestiloval. Zvyšok sa trikrát extrahoval dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou, sušili nad síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali sa. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli s použitím octanu etylného/koncentrovaného roztoku amoniaku (99 : 1) ako eluačného činidla. Rozotieraním produktu s diizopropyléterom kryštalizovala v nadpise uvedená zlúčenina. Produkt mal teplotu topenia 74 až 77 °C. Výťažok bol 240 mg (49 % teoretického výťažku).

Príklad 20

Trihydrochlorid 2-(3-metyl-4-{3-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyltio]-propyltio}pyridin-2-ylmetyltio)-1H-benzimidazolu

4,3 g (12 mmolov) 2-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyltio]izotiurónium jodidu sa rozpustilo v 80 ml etanolu. Pridalo sa 0,96 g (24 mmolov) bórhidridu sodného. Po ukončení vývoja plynu sa pridalo 2,9 g (8 mmolov) 2-([4-(3-chlórrpropyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio)-1H-benzimidazolu. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti počas 8 hodín. Po ukončení reakcie sa zmes okyslila na rozloženie nadbytku bórhidridu sodného. Potom sa zriedila vodou, etanol sa oddestiloval a pH zmesi sa nastavilo približne na 11. Zmes sa trikrát extrahovala dichlórmetánom, sušila nad síranom horečnatým, filtrovala a skoncentrovala sa. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli s použitím octanu etylného/metanolu/koncentrovaného roztoku amoniaku (89 : 10 : 1). Surový produkt sa rozpustil v izopropanole a okyslil sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Zmes sa celkom zahustila. V nadpise uvedená zlúčenina kryštalizovala pri rozotieraní zvyšku v acetóne. Teplota topenia produktu bola 144 až 149 °C, výťažok bol 1,6 g (32 % teoretického výťažku).

Príklad 21

Dihydrochlorid 2-(3-metyl-4-{3-[3-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)propyltio]-propyltio}pyridin-2-ylmetyltio)-1H-benzimidazolu

Postupom uvedeným v príklade 20 sa reakciou s chloridom 2-[3-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)propyl]izotiurónia pripravila v nadpise uvedená zlúčenina. Teplota topenia produktu bola 118 °C (s rozkladom), výťažok bol 13 % teoretického výťažku.

Príklad 22

2-(3-metyl-4-{2-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyltio]-etyltio}pyridin-2-ylmetyltio)-1H-benzimidazol

Postupom uvedeným v príklade 19 sa v nadpise uvedená zlúčenina získala reakciou 2-([4-(2-chlóretylio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio)-1H-benzimidazolu s jodidom 2-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyltio]izotiurónia. Teplota topenia produktu bola 142 až 145 °C (s rozkladom), výťažok bol 33 % teoretického výťažku.

Príklad 23

2-(3-metyl-4-{4-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyltio]-butyltio}pyridin-2-ylmetyltio)-1H-benzimidazol

2,5 g (6 mmolov) 2-chlórmetyl-3-metyl-4-{4-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyltio]butyltio}-pyridínu a 0,9 g (6 mmolov) 2-merkaptobenzimidazolu sa zahrievalo s 25 ml izopropanolu pri teplote refluxu počas 1 hodiny. Zmes sa potom ochladila v ľadovom kúpeli a vylúčená tuhá látka sa odfiltrovala s pomocou odsávania. Tuhý podiel sa vybral vodou a zmiešal sa s nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného. Zmes sa extrahovala dichlórmetánom. Organická fáza sa premyla vodou, sušila nad síranom horečnatým, filtrovala a zahustila sa. Vykryštalizovala sa v nadpise uvedená zlúčenina, ktorá sa premyla miešaním s malým množstvom metanolu. Získaný produkt mal teplotu topenia 160 až 162 °C. Výťažok bol 0,62 g (20 % teoretického výťažku).

Príklad 24

2-(3-metyl-4-{3-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyltio]-propyltio}pyridin-2-ylmetyltio)-1H-imidazo[4,5-b]pyridín

2,68 g (7,5 mmolu) jodidu 2-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)-etyl]izotiurónia sa najprv zmiešalo do 30 ml etanolu a zmes sa nechala reagovať s 0,57 g (15 mmolov) bórhidridu sodného. Po ukončení vývoja plynu sa pridalo 1,82 g (5 mmolov) 2-([4-(3-chlórrpropyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio)-1H-imidazo[4,5-b]pyridínu. Zmes sa zahrievala pri teplote refluxu počas 10 hodín. Po ukončení reakcie sa zmes okyslila, aby sa odstránil nadbytok bórhidridu sodného. Potom sa zmes zriedila vodou, oddestiloval sa etanol, pH sa nastavilo na hodnotu približne 11. Zmes sa trikrát extrahovala s dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou a zahustili. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli s použitím octanu etylného/metanolu/koncentrovaného roztoku amoniaku (75 : 20 : 5) ako eluačného činidla. Surový produkt sa rozpustil v izopropanole a okyslil sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Roztok sa celkom skoncentroval. V nadpise uvedená zlúčenina kryštalizovala pri rozotieraní zvyšku s acetónom; produkt mal teplotu topenia 75 °C (s rozkladom), výťažok bol 0,81 g (28 % teoretického výťažku).

Východiskové zlúčeniny

Príklad A1

2-([4-(3-chlórrpropyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio)-1H-benzimidazol

Jeden ekvivalent hydrochloridu 2-chlórmetyl-4-(3-chlór-propyltio)-3-metyl-pyridínu (rozpušteného v 10 ml vody) sa po kvapkách počas 20 minút pridával pri 40 °C do roztoku 2-merkaptobenzimidazolu (1,5 g, 10 mmolov) v 40 ml etanolu a 21 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa potom miešala počas 2 až 3 hodín pri 50 až 60 °C a ďalšie 3 až 4 hodiny pri teplote miestnosti, etanol sa oddestiloval v rotačnej odparke (1 kPa, 40 °C), zvyšok sa trikrát extrahoval vždy s 20 ml dichlórmetánu, extrakty sa premyli 0,1 M roztokom hydroxidu sodného, sušili nad uhličitanom draselným a vo vákuu sa celkom za-

hustili. Surový produkt sa čistil chromatografovaním na silikagéli (dichlórmetán/metanol 20 : 1 až 3 : 1); odoberali sa čisté podiely, ktoré sa spolu skoncentrovali vo vákuu a kryštalizovali z prostredia dichlórmetánu/diizopropyléteru. Produkt sa potom rekryštalizoval z prostredia metanolu/toluénu. Výťažok bol 2,67 g (74 % teoretického výťažku) v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 112 až 114 °C.

Príklad A2

Hydrochlorid 2-chlórmetyl-4-(3-chlórpropyltio)-3-metylpyridínu

a) 2,3-dimetyl-4-(3-hydroxypropyltio)pyridín-N-oxid

6 g (60 %-ného) hydridu sodného sa po častiach pridalo do 50 ml suchého N-metylpyrrolidónu [sic] (NMP). Zmes sa miešala 15 minút, v priebehu 20 minút sa postupne pridávalo 9,5 g (0,11 molu) 3-hydroxy-propylmercaptánu. Zmes sa znova miešala ďalších 30 minút až do ukončenia úniku plynu. Potom sa v priebehu 20 minút po kvapkách pridával roztok 14,4 g (0,1 molu) 4-chlór-2,3-dimetylpyridín-N-oxidu v 100 ml NMP; reakčná zmes sa potom miešala ešte 1 hodinu pri teplote miestnosti, potom 1 hodinu pri 70 °C a nakoniec ďalšiu 1 hodinu pri 100 °C.

Po ukončení reakcie sa zmes nechala vychladnúť, zriedila sa 500 ml vody a štyrikrát sa extrahovala vždy s 300 ml dichlórmetánu. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou, sušili nad síranom horečnatým a odparili sa. Zvyšok sa kryštalizoval z prostredia toluénu. Po rekryštalizácii z prostredia metanolu/toluénu sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme béžovej tuhej látky s teplotou topenia 106 až 107 °C (sublimuje) s výťažkom 68 % teoretického výťažku.

b) 2-hydroxymetyl-4-(3-hydroxypropyltio)-3-metylpyridín

Žltá olejovitá látka, získaná v bode a) sa rozpustí v 100 ml anhydridu kyseliny octovej a zmes sa pri teplote 100 °C mieša počas 2 hodín. Po skončení zmesi vo vákuu sa hnedý olejovitý zvyšok destiloval v destilačnej aparátúre s guľčikovou rúrkou a použil sa do reakcie bez ďalšieho čistenia.

Olejovitý destilát sa spolu so 100 ml 2 M roztoku hydroxidu sodného a 100 ml izopropanolu za miešania zahrieva pri teplote refluxu počas 2 hodín. Potom sa izopropanol oddestiloval, zvyšok sa trikrát extrahoval vždy so 100 ml dichlórmetánu. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou, sušili nad uhlíčanom draselným a zahustili sa vo vákuu. Získalo sa 5,0 g 2-hydroxymetyl-4-(3-hydroxypropyltio)-3-metylpyridínu, ktorý sa použil ďalej v reakcii bez ďalšieho čistenia. Monohydrochlorid v nadpise uvedenej zlúčeniny sa môže pripraviť z prostredia izopropanolu s použitím koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej; teplota topenia produktu bola 188 až 190 °C (s rozkladom).

c) Hydrochlorid 3-chlórmetyl-4-(3-hydroxypropyltio)-3-metylpyridínu

5,0 g olejovitého produktu z b) sa rozpustí v dichlórmetáne (100 ml), po kvapkách sa pridajú 4 ekvivalenty tionylchloridu a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 20 hodín. Úplným odparením sa získa 4,5 g v nadpise uvedenej zlúčeniny ako olejovitý, postupne kryštalizujúci zvyšok. Kryštalizáciou z prostredia izopropanolu/diizopropyléteru sa získa v nadpise uvedená zlúčenina ako bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 142 až 144 °C (s rozkladom).

Príklad B1

2-{[4-(2-chlóretyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl}tio-1H-benzimidazol

Reakciou 2-merkaptio-1H-benzimidazolu s hydrochloridom 4-(2-chlóretyltio)-2-chlórmetyl-3-metylpyridínu a NaOH sa postupom, opísaným v príklade A1 a po rekryštalizácii z prostredia octanu etylnatého získala v nadpise uvedená zlúčenina (62 % z teoretického výťažku) vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 178 až 180 °C.

Príklad B2

Hydrochlorid 4-(2-chlóretyltio)-2-chlórmetyl-3-metylpyridínu

a) 2,3-dimetyl-4-(2-hydroxyetyl)pyridín-N-oxid [sic]

Reakciou 4-chlór-2,3-dimetylpyridín-N-oxidu s 2-merkaptioetanolom a hydridom sodným sa postupom, opísaným v príklade A2 a) pripravila v nadpise uvedená zlúčenina vo forme olejovitého zvyšku, ktorý sa použil v nasledujúcom reakčnom kroku bez ďalšieho čistenia.

b) 4-(2-hydroxyetyl)2-hydroxymetyl-3-metylpyridín

Reakciou olejovitého produktu, získaného v predchádzajúcej operácii a) s anhydridom kyseliny octovej sa postupom, opísaným v príklade A2 b) a následnou hydrolýzou s NaOH, pripravila v nadpise uvedená zlúčenina vo forme olejovitého zvyšku, ktorý sa použil v nasledujúcom reakčnom kroku bez ďalšieho čistenia.

c) Hydrochlorid 4-(2-chlóretyltio)-2-chlórmetyl-3-metylpyridínu

Reakciou olejovitého produktu s predchádzajúceho kroku b) s tionylchloridom sa postupom, opísaným v príklade A2 c) pripravila v nadpise uvedená zlúčenina vo forme olejovitého zvyšku, ktorý sa vo forme etanolového roztoku použil priamo na reakciu s 2-merkaptobenzimidazolom.

Príklad C

Hydrochlorid 3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-chlórmetylpyridínu

a) 3-chlór-4-[N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamo]-2-hydroxymetylpyridín

Zmes 3,4-dichlór-2-hydroxymetylpyridínu (J. Med. Chem. 32, 1989 (1970)) (2,5 g) v 2-metylamoetanoole (30 ml) sa zahrieva v oceleťovom autokláve pri 160 °C počas 2,5 hodiny. Nadbytok amínu sa odstránil vo vysokom vákuu a zvyšok sa chromatografal na silikagéli (dichlórmetán/metanol 95/5). Výťažok produktu bol 2,3 g vo forme žltavého oleja.

b) Hydrochlorid 3-chlór-4-[N-(2-chlóretyl)-N-metylamo]-2-chlórmetylpyridínu

Na roztok 3-chlór-4-[N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamo]-2-hydroxymetylpyridínu (2,3 g) v dichlórmetáne (30 ml) sa po kvapkách a pri teplote 0 °C pôsobilo roztokom tionylchloridu (4 ml) v dichlórmetáne (20 ml). Teplota sa potom nechala zvýšiť na 20 °C (20 minút) a potom sa teplota udržiavala na 40 °C počas 30 minút. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa ostávajúci zvyšok chromatografal na silikagéli (petroléter/octan etylnatý, zmes 7 : 3, ktorá obsahovala 1 ml koncentrovaného roztoku amoniaku v 1 litri). Výťažok produktu bol 2,6 g.

Príklad D1

Dihydrochlorid 2-[[[4-(3-chlórpropyltio)-3-metoxi-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-benzimidazolu

V 150 ml izopropanolu a 15 ml vody sa spolu miešali 2-merkaptio-1H-benzimidazol (10 g) a hydrochlorid 2-chlórmetyl-4-(3-chlórpropyltio)-3-metoxypyridínu (1 ekvivalent) pri 80 °C počas 5 hodín. Potom sa zmes ochladila a vylúčený tuhý podiel sa odfiltroval a rekryštalizoval z prostredia izopropanol/voda. Získala sa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetlohnedého prášku s teplotou topenia 117 až 119 °C (s rozkladom) s výťažkom 67 % teoretického výťažku.

Príklad D2

Hydrochlorid 2-chlórmetyl-4-(3-chlórpropyltio)-3-metoxypyridínu

Vychádzalo sa z 4-chlór-3-metoxi-2-metylpyridín-N-oxidu a pracovalo sa spôsobom, opísaným v príklade A2 a), b), a c). V nadpise uvedená zlúčenina sa získala vo forme pomaly kryštalujúceho oleja, ktorý sa priamo použil v ďalšom reakčnom kroku.

Príklad E1

Dihydrochlorid 2-[[[4-(3-chlórpropyltio)-3-metyl-2-pyridinyl]metyl]tio]-1H-imidazo[4,5-b]pyridínu

Reakciou 2-merkaptio-1H-imidazo[2,3-b]pyridínu s hydrochloridom 2-chlórmetyl-4-(3-chlórpropyltio)-3-metylpyridínu sa postupom, opísaným v príklade v príklade D1 získala v nadpise uvedená zlúčenina ako bezfarebný prášok s teplotou topenia 186 až 188 °C. Výťažok produktu bol 88 % teoretického výťažku.

Príklad F

2-chlórmetyl-3-metyl-4-{4-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)-etyl]tio]butyl}pyridín

a) 2-hydroxymetyl-4-(4-merkaptobutyltio)-3-metylpyridín
Hydrid sodný (80 %-ný v parafíne) (4,2g, 145 mmolov) sa najprv zamieša do 100 ml DMF za chladenia ľadom. Potom sa po kvapkách pridáva 1,4-butánditiol (35,5 g, 290 mmolov). Po ukončení vývoja plynu sa po kvapkách pridalo 15,3 g (97 mmolov) 4-chlór-2-hydroxy-metyl-3-metylpyridínu v 20 ml DMF. Po asi 30 minútach sa nechala ohriať na teplotu miestnosti a pri tejto teplote sa miešala počas 12 hodín. Zriedila sa s 800 ml ľadovej vody a neutralizovala sa kyselinou octovou. Zmes sa trikrát extrahovala dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa 4 krát premyli vodou, sušili nad síranom horečnatým, filtrovali a zahusťovali. Surový produkt sa chromatografoval na silikagéli s použitím octanu etylného/koncentrovaného roztoku amoniaku = 99/1. Získala sa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme žltej kryštalickej látky s teplotou topenia 58 až 63 °C a s výťažkom 13 g (55 % teoretického výťažku).

b) 2-hydroxymetyl-3-metyl-4-{4-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl]tio]butyl}pyridín

Najprv sa do 25 ml DMF zamiešalo 0,43 g (15 mmolov) hydridu sodného za chladenia ľadom. Pridalo sa 3,33 g (13,7 mmolov) 2-hydroxymetyl-4-(4-merkaptobutyltio)-3-metylpyridínu. Po ukončení vývoja plynu sa po kvapkách pridalo 2,62 g (13,7 mmolov) 1-(2-chlóretyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu v 10 ml DMF. Zmes sa miešala za chladenia ľadom počas 1 hodiny. Potom sa zriedila 200 ml ľadovej vody a neutralizovala kyselinou octovou. Zmes sa trikrát extrahovala dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa 4 krát premyli vodou, sušili nad síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali. Surový produkt sa chromatografoval na silikagéli s použitím octanu etylného/metano-

lu/koncentrovaného roztoku amoniaku = 89/10/1. V nadpise uvedená zlúčenina sa získala po skoncentrovaní ako žltá kryštalickej látka, ktorá sa premyla miešaním s dietyléterom. Produkt mal teplotu topenia 86 až 87 °C. Výťažok bol 4 g (75 % teoretického výťažku).

c) 2-chlórmetyl-3-metyl-4-{4-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl]tio]butyl}pyridín

4 g (10 mmolov) 2-hydroxymetyl-3-metyl-4-{4-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl]tio]butyl}pyridínu sa rozpustili v 40 ml dichlórmetánu. Za chladenia ľadom sa po kvapkách pridalo 1,56 g (13,11 mmolov) tionylchloridu v 5 ml dichlórmetánu. Zmes sa miešala pri 0 °C počas 2 hodín. Potom sa zmes pridala do 250 ml ľadovej vody a neutralizovala sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Dichlórmetánová vrstva sa oddelila a vodná fáza sa znova extrahovala dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou, sušili nad síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali. V nadpise uvedená zlúčenina sa získala ako žltá olejovitá látka, ktorá sa použila na ďalšiu reakciu bez ďalšieho čistenia. Výťažok produktu bol 4,15 g (100 % teoretického výťažku).

Využitelnosť vynálezu

Vynikajúca účinnosť zlúčenín vzorca (I) a ich solí proti baktériám *Helicobacter* umožňuje použitie uvedených zlúčenín a ich solí v humánnej medicíne ako účinných látok na liečbu chorôb, ktoré súvisia s baktériami *Helicobacter*.

Tento vynález sa ďalej vzťahuje na spôsob liečby cicavcov, najmä ľudí, ktorí trpia chorobami, ktoré súvisia s baktériami *Helicobacter*.

Uvedený spôsob zahŕňa podávanie chorým jedincom terapeuticky účinného a farmakologicky prípustného množstva jednej alebo viacerých zlúčenín vzorca (I) a/alebo ich farmakologicky prípustných solí.

Vynález sa ďalej týka uvedených zlúčenín vzorca (I) a ich farmakologicky prípustných solí na použitie pri liečbe chorôb, ktoré súvisia s baktériami *Helicobacter*.

Vynález obdobne zahŕňa použitie zlúčenín vzorca (I) a ich farmakologicky prípustných solí pri príprave liekov, ktoré sa používajú na zvládnutie takých chorôb, ktoré súvisia s baktériami *Helicobacter*.

Vynález sa ďalej týka liečiv na zvládnutie baktérií *Helicobacter*, ktoré obsahujú jednu alebo viac zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) a/alebo ich farmakologicky prípustných solí.

Z kmeňov baktérii *Helicobacter*, proti ktorým sa zlúčeniny vzorca (I) ukázali ako účinné, môže sa uviesť najmä kmeň *Helicobacter pylori*.

Liečivá sa pripravujú všeobecne známymi spôsobmi, ktoré sú zrejme odborníkom v danej oblasti. Ako liečivá sa použijú farmakologicky účinné zlúčeniny vzorca (I) a ich soli (= účinné zlúčeniny) ako také alebo výhodne v kombinácii s vhodnými farmaceutickými prísadami, napríklad vo forme tabliet, potáhaných tabliet, kapsúl, emulzií, suspenzií, gélov alebo roztokov; obsah aktívnej zlúčeniny bude výhodne medzi 0,1 a 95 %.

Prísady, ktoré sú vhodné na požadované farmaceutické formulácie sú dobre známe odborníkom, skúseným v danej oblasti. Popri rozpúšťadlách, gélotvorných látkach, tabletovacích prísadách sa môžu použiť aj iné účinné prísady, napríklad antioxidanty, dispergačné činidlá, emulgátory, odpeňovače, chuťové korekčné látky, konzervačné látky, solubilizátory, farbivá alebo látky podporujúce vstrebávanie kožou a komplexotvorné látky (napríklad cyklodextríny).

Účinné zlúčeniny môžu byť podávané napríklad parenterálne (napríklad intravenózne) alebo výhodne orálne.

Aby sa dosiahli požadované výsledky, účinné zlúčeniny sa v humánnej medicíne vo všeobecnosti podávajú v denných dávkach asi od 0,2 do 50, výhodne 1 až 30 mg na kilogram telesnej hmotnosti, ak je vhodné, potom vo forme niekoľkých, výhodne 2 až 6 jednotlivých dávok.

V tejto súvislosti treba najmä spomenúť ako jeden z aspektov tohto vynálezu, že uvedené zlúčeniny vzorca (I), v ktorých n je číslo 0, sa ukázali byť účinné proti baktériám *Helicobacter*, pri podávaní v dávkach menších ako dávky, ktoré by sa museli použiť na dosiahnutie potlačenia sekrécie žalúdočnej kyseliny, ktoré je postačujúce na terapeutické účely.

Zlúčeniny vzorca (I), v ktorých n je číslo 1, majú tiež, popri ich účinnosti voči baktériám *Helicobacter*, výrazný inhibičný vplyv na sekréciu žalúdočnej kyseliny. Podľa toho sa môžu tieto zlúčeniny použiť na liečbu takých chorôb, ktoré sú v spojitosti so zvýšenou sekréciou žalúdočnej kyseliny.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu tiež podávať v určitej alebo voľne zvolenej kombinácii s látkou, ktorá neutralizuje žalúdočnú kyselinu a/alebo potláča sekréciu žalúdočnej kyseliny a/alebo s látkou, ktorá je vhodná na zvládnutie *Helicobacter pylori* bežným spôsobom.

Ako príklady látok, ktoré neutralizujú žalúdočnú kyselinu možno uviesť hydrogenuhličitan sodný alebo ďalšie antacida (ako je hydroxid hlinitý, hlinitan horečnatý či Magaldrát). Ako príklady látok, ktoré potláčajú sekréciu žalúdočnej kyseliny možno uviesť H₂-blokery (napríklad cimetidín alebo ranitidín, H⁺/K⁺-ATPázové inhibítory (napríklad lansoprazol, omeprazol alebo, najmä, pantoprazol), a takzvané periférne anticholinergiká (napríklad pirenzepín alebo telenzepín).

Ako látky, vhodné na potlačenie *Helicobacter pylori* bežným spôsobom, možno uviesť najmä antimikrobiálne účinné látky, ako sú napríklad penicilín G, gentamycín, erytromycín, nitrofurazón, tinidazol, nitrofurantoin, furazolidón, metronidazol, najmä amoxycilín, alebo ešte bizmutové soli ako je napríklad citran bizmutový.

Biologická štúdia

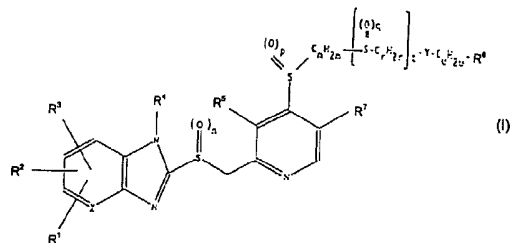
Zlúčeniny vzorca (I) sa vyšetrovali vzhľadom na ich účinnosť proti baktériám *Helicobacter pylori* spôsobom opísaným v práci Tomoyuki Iwahi et al. (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991, strany 490 až 496) s použitím kolumbijského agaru (Oxoidu) a s kultivačnou periódou 4 dni. Približné hodnoty MIC 50, uvedené v nasledujúcej tabuľke A (uvedené čísla zlúčenín súhlasia s číslami príkladov v opise vynálezu), sú výsledkami skúšok skúmaných zlúčenín.

Tabuľka A

Zlúčenina číslo	cca MIC 50, (μg.ml ⁻¹)
1	0,05
2	0,1
3	0,05
4	0,05
5	0,05
6	0,05
7	0,1
10	0,1
11	0,1
14	0,1

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny všeobecného vzorca (I)



kde

X je CH alebo N,

Y je S, SO, SO₂, O, NH alebo N-C₁₋₄-alkyl,

R¹ je vodík, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy alebo halogén,

R² je vodík, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, halogén alebo trifluórmetyl, celkom alebo prevažne fluórom substituovaný C₁₋₄-alkoxy, chlór-difluórmetoxy, 2-chlór-1,1,2-trifluóretoxy alebo spolu s R³, ak sa vyžaduje, celkom alebo čiastočne fluórom substituovaný C₁₋₂-alkyléndioxy alebo chlórtrifluóretyléndioxy,

R³ je vodík, celkom alebo prevažne fluórom substituovaný C₁₋₄-alkoxy, chlór-difluórmetoxy, 2-chlór-1,1,2-trifluóretoxy alebo spolu s R², ak sa vyžaduje, celkom alebo čiastočne fluórom substituovaný C₁₋₂-alkyléndioxy alebo chlórtrifluóretyléndioxy,

R⁴ je vodík, C₁₋₄-alkyl, R¹⁴-substituovaný C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkylkarbonyl, C₂₋₄-alkenylkarbonyl, halogén-C₁₋₄-alkylkarbonyl, N(R¹⁵)R¹⁶-C₁₋₄-alkylkarbonyl, di-C₁₋₄-alkylkarbamoyl alebo C₁₋₄-alkylsulfonyl,

R⁵ je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkoxy,

R⁶ je mono- alebo di-C₁₋₄-alkylkarbamoylový alebo tiokarbamoylový radikál, N-C₁₋₄-alkyl-N^o-kyanoamidínový radikál, 1-N-C₁₋₄-alkylamino-2-nitroetylénový radikál, N-2-propinyl-N^o-kyanoamidínový radikál, aminosulfonylamidínový radikál, alebo R⁸- a R⁹- substituovaný cyklický alebo bicyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, pyrol, oxazol, izoxazol, tiazol, tiazolín, izotiazol, imidazol, imidazolín, pyrazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, tiadiazol-1-oxid, oxadiazol, pyridín, pyridin-N-oxid, pyrimidín, triazín, pyridón, benzimidazol, imidazopyridín, benzotiazol a benzoxazol,

R⁷ je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkoxy,

R⁸ je vodík, C₁₋₄-alkyl, hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy, halogén, nitro, guanidínový radikál, karboxyl, C₁₋₄-alkoxykarbonyl, R¹⁰-substituovaný C₁₋₄-alkyl alebo -N(R¹¹)R¹²,

R⁹ je vodík, C₁₋₄-alkyl, hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy, fluór alebo trifluórmetyl,

R¹⁰ je hydroxyl, C₁₋₄-alkoxy, karboxyl, C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo N(R¹¹)R¹², v ktorom

R¹¹ je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo -CO-R¹³ a

R¹² je vodík alebo C₁₋₄-alkyl, alebo v ktorom

R¹¹ a R¹² spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané sú piperidínový alebo morfolínový radikál,

R¹³ je vodík, C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkoxy,

R¹⁴ je hydroxyl, C₁₋₄-alkyl alebo C₁₋₄-alkoxykarbonyl alebo N(R¹⁵)R¹⁶, v ktorom

R¹⁵ je C₁₋₄-alkyl a

R¹⁶ je C₁₋₄-alkyl, alebo v ktorom

R¹⁵ a R¹⁶ spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané sú piperidínový alebo morfolínový radikál,

m je číslo od 2 po 7,

n je číslo 0 alebo 1,

p je číslo 0 alebo 1,

q je číslo 0, 1 alebo 2,

r je číslo od 2 po 7,

t je číslo 0 alebo 1 a

u je číslo od 0 po 7

a ich soli,

s výnimkou takých zlúčenín vzorca (I), v ktorých Y je S alebo SO a súčasne X je CH, t je číslo 0, u je číslo 0, R^4 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl a R^6 je R^8 - a R^9 - substituovaný cyklický systém alebo bicyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, pyrol, oxazol, izoxazol, tiazol, tiazolín, izotiazol, imidazol, imidazolín, pyrazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, pyridín, pyridín-N-oxid, pyrimidín, benzimidazol, a ďalej s vylúčením takých zlúčenín vzorca (I), v ktorom Y je NH alebo N- C_{1-4} -alkyl a, súčasne, t je číslo 0 a R^5 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl.

2. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, kde Y znamená O (kyslík).

3. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, kde X znamená CH, Y znamená S, t je číslo 0 a u je číslo od 1 do 7.

4. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, kde X znamená CH, Y znamená S, t je číslo 0 a u je číslo 0 a R^4 je R^{14} -substituovaný C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{2-4} -alkenylkarbonyl, halogén- C_{1-4} -alkylkarbonyl, $N(R^{15})R^{16}$ - C_{1-4} -alkylkarbonyl, di- C_{1-4} -alkylkarbamoyl alebo C_{1-4} -alkylsulfonyl.

5. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, kde Y znamená S, t je číslo 0, u je číslo 0 a R^6 je mono- alebo di- C_{1-4} -alkylkarbamoylový alebo tiokarbamoylový radikál, N- C_{1-4} -alkyl-N°-kyanoamidínový radikál, 1-N- C_{1-4} -alkylamino-2-nitroetylóv [sic] radikál, N-2-propinyl-N°-kyanoamidínový radikál, aminosulfonylový radikál, alebo R^8 - a R^9 -substituovaný cyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa tiadiazol-1-oxid, triazín, pyridón, imidazopyridín, benzotiazol a benzoxazol.

6. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, kde Y je NH alebo N- C_{1-4} -alkyl, t je číslo 0 a R^5 je C_{1-4} -alkoxy.

7. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, kde

X je CH alebo N,

Y je S alebo SO_2 ,

R^1 je vodík, C_{1-4} -alkoxy alebo fluór,

R^2 je vodík, C_{1-4} -alkyl alebo fluór,

R^3 je vodík,

R^4 je vodík, R^{14} -substituovaný C_{1-4} -alkyl, alebo C_{1-4} -alkylsulfonyl,

R^5 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,

R^6 je di- C_{1-4} -alkyltiokarbamoylový radikál, N- C_{1-4} -alkyl-N°-kyanamidínový radikál, alebo R^8 - a R^9 - substituovaný cyklický alebo bicyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, tiazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, pyridín, pyrimidín a triazín,

R^7 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,

R^8 je vodík, C_{1-4} -alkyl, hydroxyl, nitro, guanidínový radikál, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, alebo R^{10} -substituovaný C_{1-4} -alkyl,

R^9 je vodík, C_{1-4} -alkyl, hydroxyl alebo fluór,

R^{10} je hydroxyl, C_{1-4} -alkoxykarbonyl alebo $N(R^{11})R^{12}$, v ktorom

R^{11} je C_{1-4} -alkyl a

R^{12} je C_{1-4} -alkyl, alebo v ktorom

R^{11} a R^{12} spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál,

R^{14} je C_{1-4} -alkoxykarbonyl alebo $N(R^{15})R^{16}$, v ktorom

R^{15} je C_{1-4} -alkyl a

R^{16} je C_{1-4} -alkyl, alebo v ktorom

R^{15} a R^{16} spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú

obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál,

m je číslo od 2 až 4,

n je číslo 0,

p je číslo 0,

t je číslo 0 a

u je číslo od 0 až 3

a ich soli,

s výnimkou takých zlúčenín vzorca (I), kde Y je S a súčasne X je CH, u je číslo 0, R^4 je vodík a R^6 je R^8 - a R^9 - substituovaný cyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, tiazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, pyridín a pyrimidín.

8. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, kde

X je CH alebo N,

Y je S alebo SO_2 ,

R^1 je vodík, C_{1-4} -alkoxy alebo fluór,

R^2 je vodík alebo fluór,

R^3 je vodík,

R^4 je vodík,

R^5 je C_{1-4} -alkyl,

R^6 je di- C_{1-4} -alkyltiokarbamoylový radikál, alebo R^8 - a R^9 - substituovaný cyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, tiazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, pyridín, a pyrimidín,

R^7 je vodík,

R^8 je vodík, nitro, C_{1-4} -alkoxykarbonyl alebo R^{10} -substituovaný C_{1-2} -alkyl,

R^9 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,

R^{10} je C_{1-4} -alkoxykarbonyl alebo $N(R^{11})R^{12}$, v ktorom

R^{11} je C_{1-4} -alkyl a

R^{12} je C_{1-4} -alkyl, alebo v ktorom

R^{11} a R^{12} spolu a vrátane dusíkového atómu, ku ktorému sú obidva viazané, sú piperidínový alebo morfolínový radikál,

m je číslo od 2 až 3,

n je číslo 0,

p je číslo 0,

t je číslo 0 a

u je číslo od 1 až 3

a ich soli.

9. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, kde

X je CH alebo N,

Y je S,

R^1 je vodík,

R^2 je vodík,

R^3 je vodík,

R^4 je vodík,

R^5 je C_{1-4} -alkyl,

R^6 je R^8 - a R^9 - substituovaný cyklický systém, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa benzén, furán, tiofén, tiazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, pyridín, a pyrimidín,

R^7 je vodík,

R^8 je nitro,

R^9 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,

m je číslo od 2 až 3,

n je číslo 0,

p je číslo 0,

t je číslo 0 a

u je číslo od 1 až 3

a ich soli.

10. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, kde

X je CH alebo N,

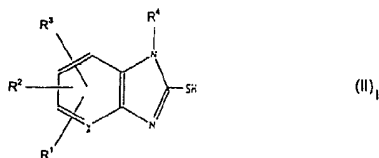
Y je S,

R^1 je vodík,
 R^2 je vodík,
 R^3 je vodík,
 R^4 je vodík,
 R^5 je C_{1-4} -alkyl,
 R^6 je R^8 - a R^9 - substituovaný imidazol,
 R^7 je vodík,
 R^8 je nitro,
 R^9 je vodík alebo C_{1-4} -alkyl,
 m je číslo od 2 alebo 3,
 n je číslo 0,
 p je číslo 0,
 t je číslo 0 a
 u je číslo od 1 až 3
 a ich soli.

11. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1, ktorým je 2-(3-metyl-4-{3-[2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)-etyl]tiopropyl}tiopyridin-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol a soli tejto zlúčeniny.

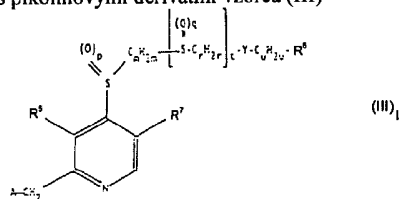
12. Spôsob výroby substituovaných arylalkyltioalkyltiopyridínov podľa nároku 1 a ich solí, ktorý zahŕňa

a) reakcie merkaptobenzimidazolov vzorca (II)



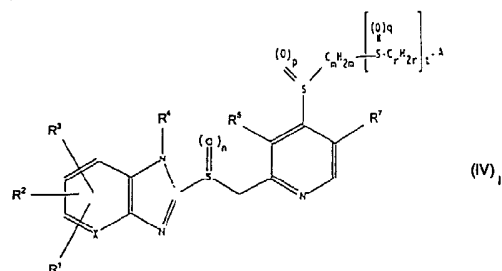
v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X majú významy uvedené v nároku 1,

s pikolinovými derivátmi vzorca (III)



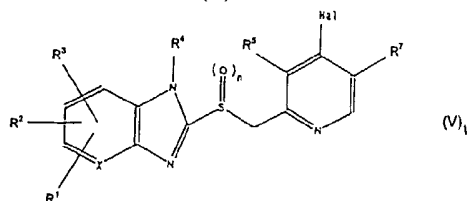
v ktorom R^5 , R^6 , R^7 , Y, m, p, q, r, t a u majú významy uvedené v nároku 1 a A je vhodná vymeniteľná skupina, alebo

b) reakcie zlúčenín vzorca (IV)

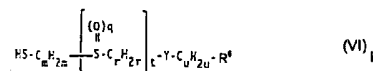


v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , m, r, t a X majú významy uvedené v nároku 1, n, p, a q sú číslo 0 a A je vhodná vymeniteľná skupina, so zlúčeninami $R^6-C_{uH_{2u}}-YH$ (kde Y je S, O, NH alebo C_{1-4} -alkyl), alebo

c) reakcie zlúčenín vzorca (V)

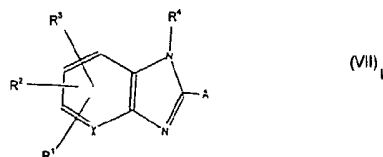


v ktorom X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , a n majú významy uvedené v nároku 1 a Hal je atóm halogénu, s tiolmi vzorca (VI)

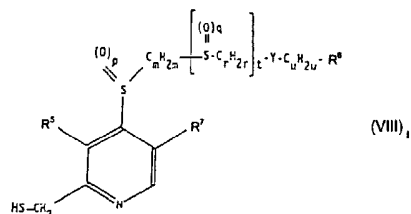


v ktorom R^6 , Y, m, q, r, t a u majú významy uvedené v nároku 1, alebo

d) reakcie benzimidazolov vzorca (VII)



v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X majú významy uvedené v nároku 1 a A je vhodná vymeniteľná skupina, s pyridínmi vzorca (VIII)



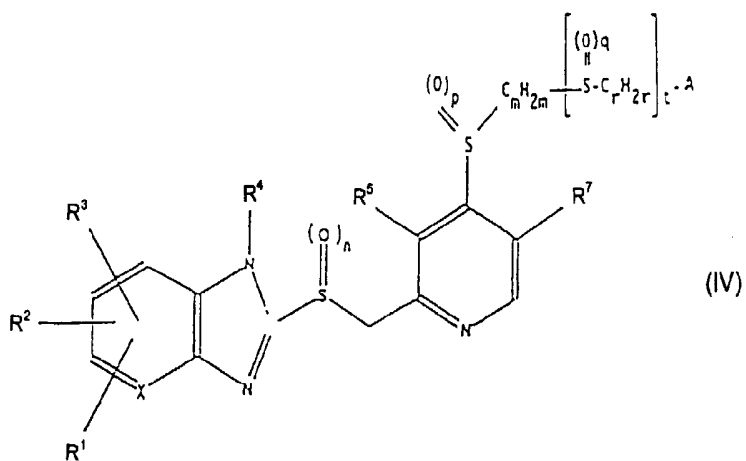
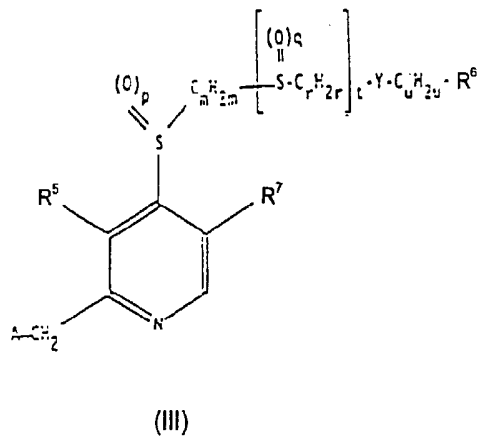
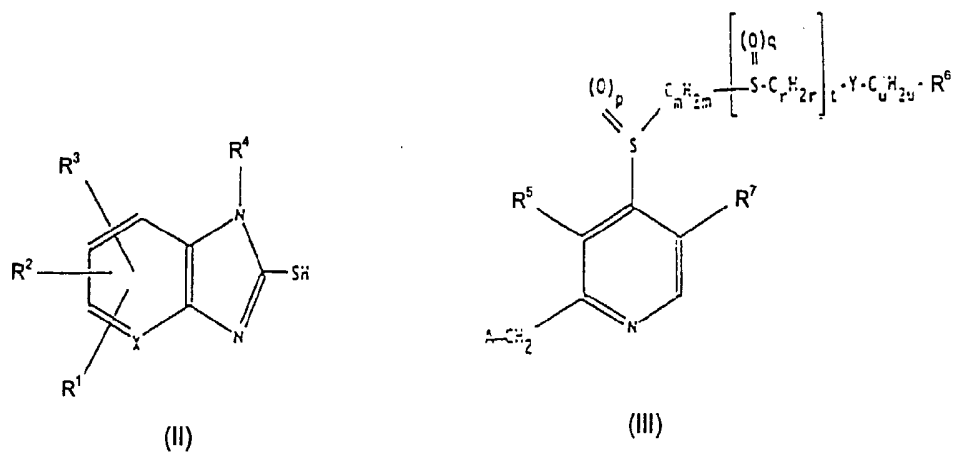
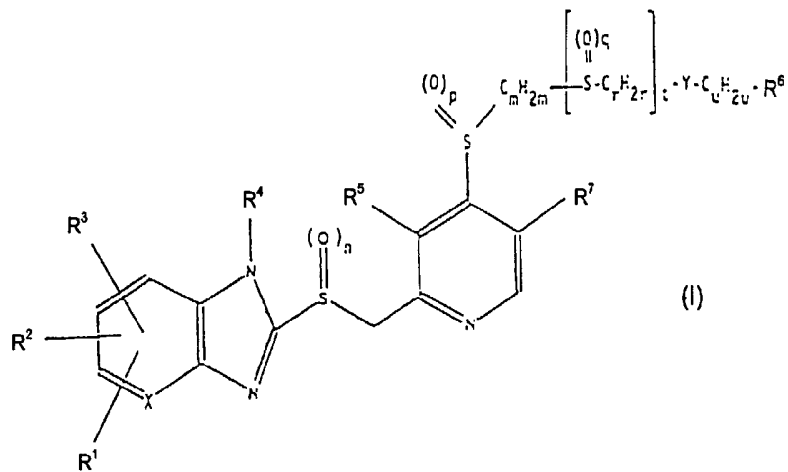
v ktorom R^5 , R^6 , R^7 , Y, m, p, q, r, t a u majú významy uvedené v nároku 1 a (ak zlúčeniny vzorca (I), kde $n = 1$ alebo $p = 1$ a/alebo $q = 1$ alebo 2 a/alebo $Y = SO$ alebo SO_2 sú požadovaným konečným produktom) následnou oxidáciou získaných zlúčenín, kde $n = 0$ a/alebo $p = 0$ a/alebo $q = 0$ a/alebo $Y = S$, a/alebo, ak sa vyžaduje, následnou premenou výsledných zlúčenín na soli, a/alebo, ak sa vyžaduje, následne premenou výsledných solí na voľné zlúčeniny.

13. Substituované arylalkyltioalkyltiopyridíny podľa nároku 1 a/alebo jeho farmakologicky prijateľné soli na použitie na liečenie chorôb spôsobených baktériou *Helicobacter*.

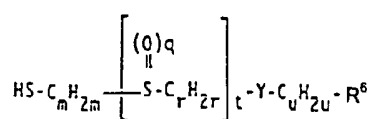
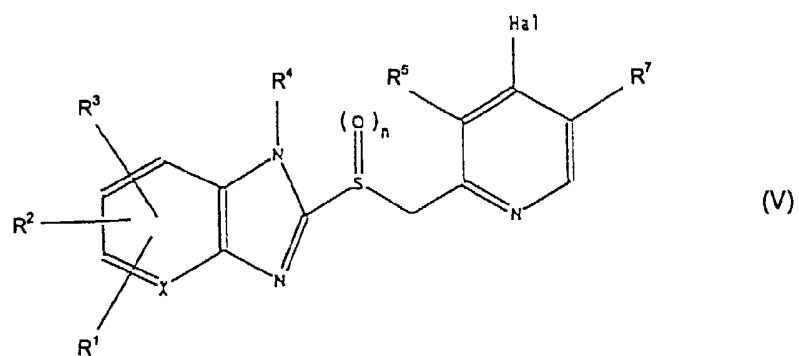
14. Použitie substituovaných arylalkyltioalkyltiopyridínov podľa nároku 1 a ich farmakologicky prípustných solí na výrobu liečiv na zvládnutie baktérií *Helicobacter*.

2 výkresy

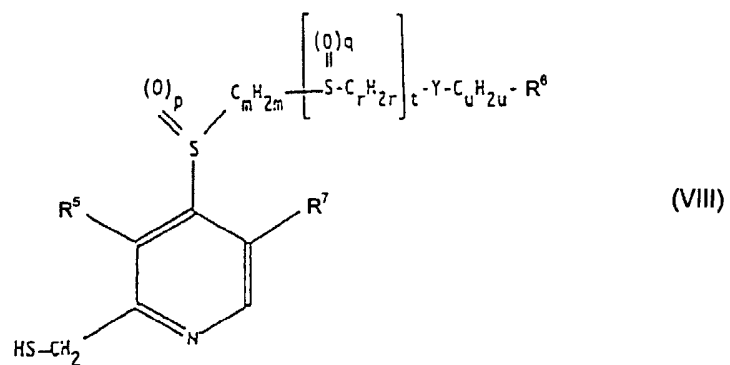
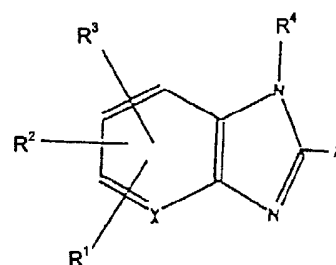
Prehľad vzorcov
list I



Prehľad vzorcov
list II



(VI)



Koniec dokumentu