



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :

C07D 213/70, A61K 31/44, 31/505, C07D
213/80, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12,
401/14

A1

WO 9602505A1

Veröffentlichungsdatum:

1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02851

(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juli 1995 (19.07.95)

(30) Prioritätsdaten:
2303/94-8 20. Juli 1994 (20.07.94) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK
GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH
[DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US):
HANAUER, Guido; Hangweg 6, D-78465 Konstanz (DE).
SIMON, Wolfgang-Alexander; Schubertstrasse 17, D-78464
Konstanz (DE). ZIMMERMANN, Peter; Turnierstrasse
2a, D-78462 Konstanz (DE). OPFERKUCH, Wolfgang;
Schinkelstrasse 31, D-44801 Bochum (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOHL, Bernhard [DE/DE];
Zum Brühl 9, D-78465 Konstanz (DE). GRUNDLER, Ger-
hard [DE/DE]; Meersburger Strasse 4, D-78464 Konstanz
(DE). SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Säntisstrasse 7,
D-78464 Konstanz (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG
CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2,
D-78467 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU,
JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK,
UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

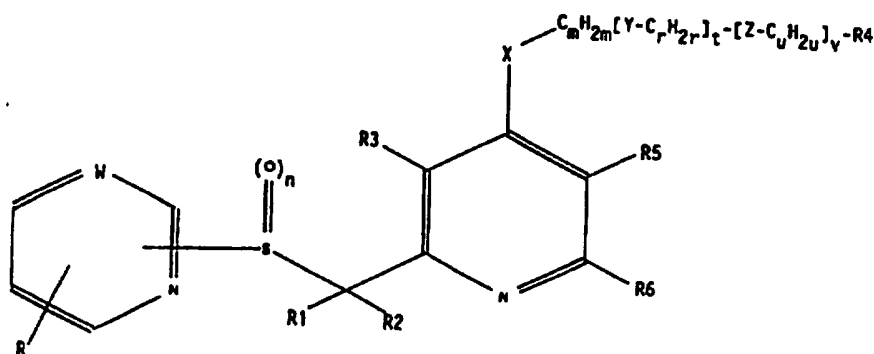
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: THIOPYRIDYL COMPOUNDS FOR CONTROLLING HELICOBACTER BACTERIA

(54) Bezeichnung: PYRIDYLTHIOVERBINDUNGEN ZUR BEKÄMPFUNG VON HELICOBACTER-BAKTERIEN



(I)

(57) Abstract

Compounds having the formula (I), in which the substituents and symbols have the meanings given in the description, are useful for controlling helicobacter bacteria.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, eignen sich zur Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

PYRIDYLTHIOVERBINDUNGEN ZUR BEKÄMPFUNG VON HELICOBACTER-BAKTERIEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verbindungen, die in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden sollen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt), worin

- R Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carboxy oder Cyan bedeutet,
- R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R2 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
- R4 einen Mono- oder Di-1-4C-alkylcarbamoyl- oder -thiocarbamoylrest, einen N-1-4C-Alkyl-N'-cyan-amidinorest, einen 1-N-1-4C-Alkylamino-2-nitro-ethylenrest, einen N-2-Propinyl-N'-cyan-amidinorest, einen Aminosulfonyl-amidinorest, den Rest -N(R7)R8 oder einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Naphthalin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiazolin, Isothiazol, Imidazol, Imidazolin, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Thiadiazol-1-oxid, Oxadiazol, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Triazin, Pyridon, Benzimidazol, Imidazopyridin, Benzthiazol, Benzoxazol und Chinolin,
- R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R7 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder Ar-1-4C-alkyl und
- R8 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder Ar-1-4C-alkyl bedeutet,
- wobei
- Ar Phenyl, Furyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder durch R11, R12 und R13 substituiertes Phenyl bedeutet,
- oder worin

R7 und R8 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 5- oder 6-Ring-Hetero(bi)cyclus darstellen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Piperidin, Piperazin, Morpholin, Indolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei

- ein substituiertes Piperidinorest substituiert ist mit einem, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Phenyl, durch R11, R12 und R13 substituiertes Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Benzoyl, durch Halogen substituiertes Benzoyl und Carboxy,
 - ein substituiertes Piperazinorest in 2-, 3-, 5- oder 6-Position substituiert sein kann mit einem 1-4C-Alkylrest und in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkyl-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Carbamoyl, $-C_pH_{(2p-2)}-R14$ und $-C_qH_{2q}-R14$,
 - ein substituiertes Morpholinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen 1-4C-Alkylresten,
 - ein substituiertes Indolin-1-ylrest in 2- und/oder 3-Position substituiert sein kann durch eine Carboxygruppe oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste, und im Benzoteil substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Halogen und Nitro,
 - ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinrest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl und Halogen,
 - ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Carboxy und Phenyl,
- R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Nitro, Guanidino, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, durch R15 substituiertes 1-4C-Alkyl oder -N(R16)R17 bedeutet,

- R10 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,
- R11 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen, 1-4C-Alkylamino oder Nitro,
- R12 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Nitro, und
- R13 Wasserstoff oder Trifluormethyl bedeutet,
- R14 einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Naphthalin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiazolin, Isothiazol, Imidazol, Imidazolin, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Benzimidazol und Chinolin,
- R15 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder -N(R16)R17 bedeutet, wobei
- R16 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder -CO-R18 und
- R17 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
- R16 und R17 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
- R18 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- W CH oder N bedeutet,
- X O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl oder S bedeutet,
- Y O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl, S, SO oder SO₂ bedeutet,
- Z O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl, S, SO oder SO₂ bedeutet,
- m eine Zahl von 1 bis 7 bedeutet,
- n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- r eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet,
- t die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- u eine Zahl von 0 bis 4 bedeutet,
- v die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- p eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet und
- q eine Zahl von 0 bis 4 bedeutet
- und ihre Salze,
- wobei
- t und/oder v nicht die Zahl 1 bedeuten, wenn m die Zahl 1 bedeutet,
- Z nicht die Bedeutung SO oder SO₂ hat, wenn u die Zahl 0 bedeutet, und wobei

R4 nicht -N(R7)R8 oder einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z O, S, SO oder SO₂, v die Zahl 1 und u die Zahl 0 bedeutet.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

1-4C-Alkoxy-carbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy-carbonyl- und der Ethoxy-carbonylrest genannt.

Mono- oder Di-1-4C-alkyl-carbamoylreste sind Carbamoylreste (-CO-NH₂), die durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert sind. Beispielsweise sei der Methyl-carbamoyl-, der Isopropyl-carbamoyl- und der Dimethyl-carbamoylrest genannt.

Mono- oder Di-1-4C-alkylthio-carbamoylreste sind Thiocarbamoylreste (-CS-NH₂), die durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert sind. Beispielsweise sei der Methylthio-carbamoyl-, der Isopropylthio-carbamoyl- und der Dimethylthio-carbamoylrest genannt.

Als N-1-4C-Alkyl-N'-cyan-amidinorest sei beispielsweise insbesondere der N-Methyl-N'-cyan-amidinorest [-C(=NCN)-NH-CH₃] genannt.

Als 1-N-1-4C-Alkyl-amino-2-nitroethylenrest sei beispielsweise insbesondere der 1-N-Methyl-amino-2-nitroethylenrest [-C(NHCH₃)=CHNO₂] genannt, wobei die Reste -NHCH₃ und -NO₂ cis- oder transständig zueinander sein können.

1-7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl- (2-Methylhexyl-), Hexyl-, Isohexyl- (2-Methylpentyl-), Neoheptyl- (2,2-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl- (3-Methylbutyl-), Neopentyl- (2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Cycloalkyl steht für Cycloalkylreste mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, also für den Cyclopropyl-, den Cyclobutyl-, den Cyclopentyl-, den Cyclohexyl- und den Cycloheptylrest.

Ar-1-4C-alkyl steht für einen der obengenannten, durch Ar substituierten 1-4C-Alkylrest. Beispielsweise seien der Phenethyl-, der Benzyl-, der 2-Furylmethyl- (= Furfuryl-) und der 1-Naphthylmethylrest genannt.

Hydroxy-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch Hydroxy substituiert ist. Beispielsweise seien der Hydroxymethylrest, der 2-Hydroxyethylrest oder der 3-Hydroxypropylrest genannt.

3-7C-Cycloalkyl-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch einen der vorstehend genannten 3-7C-Cycloalkylreste substituiert ist. Beispielsweise seien der Cyclopropylmethyl-, der Cyclohexylmethyl- und der Cyclohexylethylrest genannt.

1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxycarbonylreste substituiert ist. Beispielsweise sei der Ethoxycarbonylmethylrest genannt.

Als beispielhafte, durch R15 substituierte 1-4C-Alkylreste seien der 2-Methoxycarbonylethyl-, der 2-Ethoxycarbonylethyl-, der Methoxycarbonylmethyl-, der Carboxymethyl-, der 2-Hydroxyethyl-, der Methoxymethyl-, der 2-Methoxyethyl-, der Dimethylaminomethyl- und der 2-Dimethylaminoethylrest genannt.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise sei der Acetylrest genannt.

Als Reste $-C_mH_{2m}-$, $-C_rH_{2r}-$, $-C_uH_{2u}-$ und $-C_qH_{2q}-$ kommen geradkettige oder verzweigte Reste infrage. Beispielsweise seien genannt der Heptylen-, Isoheptylen- (2-Methylhexylen-), Hexylen-, Isohexylen- (2-Methylpentylen-), Neoheptylen- (2,2-Dimethylbutylen-), Pentylen-, Isopentylen- (3-Methylbutylen-), Neopentylen- (2,2-Dimethylpropylen-), Butylen-, iso-Butylen-, sec.-Butylen-, tert.-Butylen-, Propylen-, Isopropylen-, Ethylen- und der Methylenrest.

Als Reste $-C_mH_{2m}-$ sind bevorzugt der Ethylen- ($-CH_2CH_2-$), der Butylen- ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) und insbesondere der Propylenrest ($-CH_2CH_2CH_2-$) zu nennen.

Als Rest $-C_rH_{2r}-$ ist bevorzugt der Methylenrest zu nennen bzw. in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform stellt r die Zahl 0 dar, so daß der Ausdruck C_rH_{2r} verschwindet bzw. einen Bindungsstrich darstellt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform stellt u die Zahl 0 dar, so daß der Ausdruck C_uH_{2u} verschwindet bzw. einen Bindungsstrich darstellt und der Rest R4 direkt an die Gruppe Z gebunden ist.

In einer Ausführungsform steht t für die Zahl 1.

In einer weiteren Ausführungsform steht t für die Zahl 0, so daß der Ausdruck $Y-C_rH_{2r}$ verschwindet bzw. einen Bindungsstrich darstellt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht v für die Zahl 0, so daß der Ausdruck $Z-C_uH_{2u}$ verschwindet bzw. einen Bindungsstrich darstellt.

Als Reste $-C_pH_{(2p-2)}-$ sind der Vinyl-, der 2-Butenyl-, der 3-Butenyl- und insbesondere der 1-Propenyl- und der 2-Propenylrest zu nennen.

Als Rest $-C_qH_{2q}-$ ist bevorzugt der Methylenrest zu nennen bzw. in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform stellt q die Zahl 0 dar, so daß der Ausdruck C_qH_{2q} verschwindet bzw. einen Bindungsstrich darstellt.

Die Substituenten R9 und R10 können in den Cyclen bzw. Bicyclen R4 an jeder denkbaren Position angebunden sein. Als beispielhafte, durch R9 und R10 substituierte Reste R4 seien genannt: 4-Methylphenyl, 3-Dimethylaminomethylphenyl, 3-Piperidinomethylphenyl, 3-Carboxymethylphenyl, 2-Dimethylaminomethyl-5-methyl-3-furyl, 1-Methylpyrrol-3-yl, 4,5-Dimethyl-oxazol-2-yl, 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl, 4,5-Dimethyl-thiazol-2-yl, 4-Methyl-5-carboxymethyl-thiazol-2-yl, 1-Methyl-imidazol-2-yl, 1-Methyl-pyrazol-3-yl, 1-(2-Dimethylaminoethyl)-pyrazol-3-yl, 5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1-Methyl-1,2,3-triazol-4-yl, 1-Methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 1-(2-Dimethylaminoethyl)-1,2,3-triazol-4-yl, 1-Methyl-tetrazol-5-yl, 1-(2-Dimethylaminoethyl)-tetrazol-5-yl, 1-Carboxymethyl-tetrazol-5-yl, 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1-(2-Hydroxyethyl)-tetrazol-5-yl, 2-Amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 3-Amino-1,2,4-triazol-5-yl, 4-Methyl-5-trifluormethyl-1,2,4-triazol-3-yl, 4-Amino-pyrimidin-2-yl, 3-Methyl-2-furyl, 2-Methyl-3-furyl, 5-Methyl-2-furyl, 5-Ethyl-2-furyl, 3-Methoxy-2-furyl, 5-Dimethylaminomethyl-2-furyl, 5-N-Morpholinomethyl-2-furyl, 5-Methoxymethyl-2-furyl, 5-Hydroxymethyl-2-furyl, 5-N-Piperidinomethyl-2-furyl, 5-Chlor-2-furyl, 5-Fluor-2-furyl, 5-Methyl-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 3-Methyl-2-thienyl, 3-Amino-2-thienyl, 3-Guanidino-2-thienyl, 3-Methoxy-2-thienyl, 2-Methyl-3-thienyl, 5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl, 5-N-Morpholinomethyl-2-thienyl, 5-Methyl-2-pyrrolyl, 2,5-Dimethyl-1-pyrrolyl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 1-Methyl-2-pyrrolyl, 2-Amino-4-thiazolyl, 2-Methyl-4-thiazolyl, 2-Amino-5-methyl-4-thiazolyl, 4-Methyl-5-thiazolyl, 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl, 2-Guanidino-4-thiazolyl, 2-Formylamino-4-thiazolyl, 2-N-Morpholinomethyl-4-thiazolyl, 4-Methyl-5-oxazolyl, 3-Guanidino-1-pyrazolyl, 3-Guanidino-4-pyrazolyl, 2-Methyl-4-imidazolyl, 5-Methyl-4-imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazolyl, 2-Methyl-5-nitro-1-imidazolyl, 4,5-Dimethyl-2-imidazolyl, 4-Hydroxymethyl-5-methyl-1-imidazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 4-Methoxy-2-pyridinyl, 4-Methoxy-3-methyl-2-pyridinyl und 3,4-Dimethoxypyridinyl.

Als beispielhafte, durch R11, R12 und R13 substituierte Phenylreste seien die Reste 3,4-Dihydroxy-, 3-Hydroxy-4-methoxy-, 3,4-Dimethoxy-, 2-Methoxy-, 2-Ethoxy-, 3-Methoxy-, 4-Methoxy-, 2-Hydroxy-, 3-Hydroxy-, 4-Hydroxy-, 3,4-Dihydroxy-, 4-Acetyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 2-Chlor-, 3-Chlor-, 3,4-Di-

chlor-, 3-Trifluormethyl-, 2-Trifluormethyl-, 2-Methyl-, 3-Methyl-, 4-Methyl-, 2,3-Dimethyl-, 2,4-Dimethyl-, 3,4-Dimethyl-, 2,5-Dimethyl-, 4-Nitro-, 2,6-Dinitro-4-trifluormethyl- und 5-Chlor-2-methylaminophenyl genannt.

Als substituierte Piperidinoreste seien beispielsweise der 2-Carboxypiperidino-, 2-n-Propylpiperidino-, 5-Ethyl-2-methylpiperidino-, 4-Hydroxymethyl-4-phenylpiperidino-, 4-n-Propylpiperidino-, 4-(3-Phenylpropyl)piperidino-, 2,6-Dimethylpiperidino-, 4-Phenyl-4-propyloxycarbonylpiperidino-, 4-Ethoxycarbonyl-4-phenylpiperidino-, 4-Carboxy-4-phenylpiperidino-, 4-Carboxypiperidino-, 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidino-, 4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino-, 2,3-Dicarboxypiperidino-, 2,4-Dicarboxypiperidino-, 2,6-Dicarboxypiperidino-, 2-Ethoxycarbonylpiperidino-, 2-Methylpiperidino-, 2,6-Dimethylpiperidino-, 2-Hydroxymethylpiperidino-, 2-Ethylpiperidino-, 2-(2-Hydroxyethyl)-piperidino-, 3-Ethoxycarbonylpiperidino- und der 4-Benzylpiperidinorest genannt.

Als substituierte Piperazinoreste seien beispielsweise der 4-Methylpiperazino-, 4-Phenylpiperazino-, 4-(2-Methylphenyl)piperazino-, 4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazino-, 4-(2-Chlorphenyl)piperazino-, 4-(2-Methoxyphenyl)-piperazino-, 4-(2-Ethoxyphenyl)piperazino-, 4-(3-Chlorphenyl)piperazino-, 4-(4-Fluorphenyl)piperazino-, 4-(4-Chlorphenyl)piperazino-, 4-(4-Methoxyphenyl)piperazino-, 4-Carbamoylpiperazino-, 3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazino-, 3-Methyl-4-(4-methoxyphenyl)piperazino-, 3-Methyl-4-(4-methylphenyl)piperazino-, 4-(2,4-Dimethylphenyl)piperazino-, 4-(3,4-Dichlorphenyl)piperazino-, 4-(3,4-Dimethylphenyl)piperazino-, 3-Methyl-4-phenylpiperazino-, 3-Methyl-4-(3-chlorphenyl)piperazino-, 4-Benzylpiperazino-, 4-Propylpiperazino-, 4-(3-Methylphenyl)piperazino-, 4-(3-Methoxyphenyl)-piperazino-, 4-(4-Methylphenyl)piperazino-, 4-(2,5-Dimethylphenyl)piperazino-, 4-Cyclopropylpiperazino-, 4-Cyclobutylpiperazino-, 4-Cyclopentylpiperazino-, 4-Cyclohexylpiperazino-, 4-Cycloheptylpiperazino-, 4-n-Butylpiperazino-, 4-iso-Butylpiperazino-, 4-tert.-Butylpiperazino-, 4-(1-Phenylethyl)piperazino-, 4-Ethoxycarbonylmethylpiperazino-, 4-(2-Phenylethyl)-piperazino-, 4-(2-Cyclohexylethyl)piperazino-, 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazino-, 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazino-, 4-Isopropylpiperazino-, 3-Methyl-4-(3-methoxyphenyl)piperazino-, 4-(4-Hydroxyphenyl)piperazino-, 3-Me-

thyl-4-(3-methylphenyl)piperazino-, 4-(3-Hydroxyphenyl)piperazino-, 4-(2,6-Dinitro-4-trifluormethylphenyl)piperazino-, 4-(4-Nitrophenyl)piperazino-, 4-(4-Acetylphenyl)piperazino-, 4-(2-Chlor-5-thienyl-methyl)piperazino- und der 4-[2-(2-Methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]piperazinorest genannt.

Als substituierter Morphinorest sei beispielsweise der 3,5-Dimethylmorpholinorest genannt.

Als substituierte Indolin-1-yl-reste seien beispielsweise der 2-Carboxy-1-indoliny-, 6-Fluor-1-indoliny-, 5-Brom-1-indoliny-, 2,7-Dimethyl-1-indoliny-, 2-Methyl-1-indoliny-, 5-Brom-7-nitro-1-indoliny-, 5-Nitro-1-indoliny-, 2,3-Dimethyl-1-indoliny- und der 6-Nitro-1-indolinyrest genannt.

Als substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinreste seien beispielsweise der 2-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinoliny-, 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinoliny-, 6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinoliny-, 6-Fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinoliny-, 4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinoliny- und der 2-Fluor-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolinyrest genannt.

Als substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest sei beispielsweise der 3-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyrest genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 0 bedeutet, alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurin-

säure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahlen 1 oder 2 bedeutet, und/oder für Verbindungen mit Carboxygruppe kommen als Salze auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für basische Salze seien Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I, worin

R Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder Halogen bedeutet,

R1 Wasserstoff bedeutet,

R2 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,

R4 einen Mono- oder Di-1-4C-alkylthiocarbamoylrest, den Rest -N(R7)R8 oder einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Naphthalin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiazolin, Isothiazol, Imidazol, Imidazolin, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Thiadiazol-1-oxid, Oxadiazol, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Triazin, Pyridon, Benzimidazol, Imidazopyridin, Benzthiazol, Benzoxazol und Chinolin,

R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R7 1-7C-Alkyl und

R8 Ar-1-4C-alkyl bedeutet,

wobei

Ar Phenyl, Furyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder durch R11, R12 und R13 substituiertes Phenyl bedeutet,

oder worin

R7 und R8 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 5- oder 6-Ring-Hetero(bi)cyclus darstellen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Piperidin, Piperazin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei

- ein substituiertes Piperidinorest substituiert ist mit einem, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Phenyl, durch R11, R12 und R13 substituiertes Phenyl und Phenyl-1-4C-alkyl,
- ein substituiertes Piperazinorest in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, $-C_pH_{(2p-2)}-R14$ und $-C_qH_{2q}-R14$,
- ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinrest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl und Halogen,
- ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Carboxy und Phenyl,

R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen, Nitro, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder durch R15 substituiertes 1-4C-Alkyl bedeutet,

R10 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R11 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Nitro,

R12 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy oder 1-4C-Alkoxy und

R13 Wasserstoff bedeutet,

R14 einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Naphthalin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiazolin, Isothiazol, Imidazol, Imidazolin, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Benzimidazol und Chinolin,

R15 Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder $-N(R16)R17$ bedeutet, wobei

R16 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und

R17 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei

R16 und R17 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,

- W CH oder N bedeutet,
X O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl oder S bedeutet,
Z O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl, S oder SO₂ bedeutet,
m eine Zahl von 1 bis 6 bedeutet,
n die Zahl 0 bedeutet,
t die Zahl 0 bedeutet,
u eine Zahl von 0 bis 4 bedeutet,
v die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
p eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet und
q eine Zahl von 0 bis 2 bedeutet
und ihre Salze,
wobei
v nicht die Zahl 1 bedeutet, wenn m die Zahl 1 bedeutet,
Z nicht die Bedeutung SO₂ hat, wenn u die Zahl 0 bedeutet,
und wobei
R4 nicht -N(R7)R8 oder einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder
Bicyclus bedeutet, wenn Z O, S oder SO₂ bedeutet, v die Zahl 1 bedeutet
und u die Zahl 0 bedeutet.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I, worin

- R Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
R1 Wasserstoff bedeutet,
R2 Wasserstoff bedeutet,
R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
R4 einen Mono- oder Di-1-4C-alkylthiocarbamoylrest, den Rest -N(R7)R8 oder
einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet,
der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan,
Thiophen, Thiazol, Isothiazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol,
Pyridin, Pyrimidin, Benzimidazol und Chinolin,
R5 Wasserstoff bedeutet,
R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
R7 1-7C-Alkyl und
R8 Ar-1-4C-alkyl bedeutet,
wobei
Ar Phenyl bedeutet,
oder worin

R7 und R8 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 5- oder 6-Ring-Hetero(bi)cyclus darstellen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Piperidin, Piperazin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei

- ein substituiertes Piperidinorest substituiert ist mit einem, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Phenyl und Phenyl-1-4C-alkyl,
- ein substituiertes Piperazinorest in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, $-C_pH_{(2p-2)}-R_{14}$ und $-C_qH_{2q}-R_{14}$,
- ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl und Carboxy,

R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen, Nitro, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder durch R15 substituiertes 1-4C-Alkyl bedeutet,

R10 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R14 einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Thiazol, Isothiazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Pyridin, Pyrimidin, Benzimidazol und Chinolin,

R15 Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder -N(R16)R17 bedeutet, wobei

R16 1-4C-Alkyl und

R17 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei

R16 und R17 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,

W CH oder N bedeutet,

X S bedeutet,

Z S bedeutet,

m eine Zahl von 1 bis 5 bedeutet,

n die Zahl 0 bedeutet,

t die Zahl 0 bedeutet,

u eine Zahl von 0 bis 2 bedeutet,

v die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet und

q eine Zahl von 0 bis 2 bedeutet

und ihre Salze,

wobei

v nicht die Zahl 1 bedeutet, wenn m die Zahl 1 bedeutet,

und wobei

R4 nicht -N(R7)R8 oder einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z S bedeutet, v die Zahl 1 bedeutet und u die Zahl 0 bedeutet.

Beispielhafte Verbindungen sind solche der Formel I, worin

R Wasserstoff bedeutet,

R1 Wasserstoff bedeutet,

R2 Wasserstoff bedeutet,

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R4 einen Di-1-4C-alkylthiocarbamoylrest, den Rest -N(R7)R8 oder einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Thiazol, Imidazol, Tetrazol, Pyridin und Benzimidazol,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R7 und R8 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten Piperazinorest oder einen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest bedeuten, wobei

- ein substituiertes Piperazinorest substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

$-C_pH_{(2p-2)}-R_{14}$ und $-C_qH_{2q}-R_{14}$,

R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen, Nitro, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder durch R15 substituiertes 1-4C-Alkyl bedeutet,

R10 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R14 einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol und Thiophen,

R15 Carboxy bedeutet,

W CH oder N bedeutet,

X S bedeutet,

Z S bedeutet,

m eine Zahl von 1 bis 3 bedeutet,

n die Zahl 0 bedeutet,
t die Zahl 0 bedeutet,
u die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
v die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
p die Zahl 3 bedeutet und
q die Zahl 0 oder 1 bedeutet
und ihre Salze,

wobei

v nicht die Zahl 1 bedeutet, wenn m die Zahl 1 bedeutet,
und wobei

R4 nicht -N(R7)R8 oder einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z S bedeutet, v die Zahl 1 bedeutet und u die Zahl 0 bedeutet.

Eine Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung a) sind jene Verbindungen bzw. jene hervorzuhebenden, besonders hervorzuhebenden und beispielhaften Verbindungen der Formel I, worin t die Zahl 0 bedeutet und v die Zahl 0 bedeutet, und ihre Salze.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung b) sind jene Verbindungen bzw. jene hervorzuhebenden, besonders hervorzuhebenden und beispielhaften Verbindungen der Formel I, worin t die Zahl 0 bedeutet, v die Zahl 1 bedeutet und u die Zahl 0 bedeutet, und ihre Salze.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung c) sind jene Verbindungen bzw. jene hervorzuhebenden, besonders hervorzuhebenden und beispielhaften Verbindungen der Formel I, worin t die Zahl 0 bedeutet, v die Zahl 1 bedeutet und u die Zahl 1 oder 2 bedeutet, und ihre Salze.

Beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 1

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=Phenyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 2

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=2-Furyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

<u>R3</u>	<u>R5</u>	<u>R6</u>	<u>X</u>	<u>m</u>	<u>Z</u>	<u>u</u>	<u>v</u>
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 3

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=4-Methyl-5-thiazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbezeichnungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 4

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=1-Methyl-5-tetrazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbe-
deutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 5

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=4-Pyridinyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 6

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=4-Benzyl-1-piperazinyI und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	2	1
CH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	2	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	2	1
CH ₃	H	H	O	2	S	2	1
CH ₃	H	H	O	3	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	2	1
CH ₃	H	H	S	2	S	3	1
CH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	3	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	3	1
CH ₃	H	H	O	2	S	3	1
CH ₃	H	H	O	3	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	3	1

Tabelle 7

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=4-Phenyl-1-piperaziny1 und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbe-deutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	2	1
CH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	2	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	2	1
CH ₃	H	H	O	2	S	2	1
CH ₃	H	H	O	3	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	2	1
CH ₃	H	H	S	2	S	3	1
CH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	3	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	3	1
CH ₃	H	H	O	2	S	3	1
CH ₃	H	H	O	3	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	3	1

Tabelle 8

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	2	1
CH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	2	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	2	1
CH ₃	H	H	O	2	S	2	1
CH ₃	H	H	O	3	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	2	1
CH ₃	H	H	S	2	S	3	1
CH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	3	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	3	1
CH ₃	H	H	O	2	S	3	1
CH ₃	H	H	O	3	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	3	1

Tabelle 9

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=Dime-thylthiocarbamoyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbe-deutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	N-CH ₃	0	1
CH ₃	H	H	S	3	N-CH ₃	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	N-CH ₃	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	N-CH ₃	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	N-CH ₃	0	1
CH ₃	H	H	O	2	N-CH ₃	0	1
CH ₃	H	H	O	3	N-CH ₃	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	N-CH ₃	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	N-CH ₃	0	1

Tabelle 10

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=1-Imidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	2	1
CH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	2	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	2	1
CH ₃	H	H	O	2	S	2	1
CH ₃	H	H	O	3	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	2	1
CH ₃	H	H	S	2	S	3	1
CH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	3	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	3	1
CH ₃	H	H	O	2	S	3	1
CH ₃	H	H	O	3	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	3	1

Tabelle 11

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=4-(5-Chlor-2-thienyl-methyl)-1-piperazinyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	2	1
CH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	2	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	2	1
CH ₃	H	H	O	2	S	2	1
CH ₃	H	H	O	3	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	2	1
CH ₃	H	H	S	2	S	3	1
CH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	3	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	3	1
CH ₃	H	H	O	2	S	3	1
CH ₃	H	H	O	3	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	3	1

Tabelle 12

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=2-Benzimidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 13

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=2-Methoxycarbonylphenyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbe-
deutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 14

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=2-Methyl-5-nitro-1-imidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	2	1
CH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	2	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	2	1
CH ₃	H	H	O	2	S	2	1
CH ₃	H	H	O	3	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	2	1
CH ₃	H	H	S	2	S	3	1
CH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	3	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	3	1
CH ₃	H	H	O	2	S	3	1
CH ₃	H	H	O	3	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	3	1

Tabelle 15

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=5-Chlor-2-thienyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 16

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=2-Pyridin-3-carbonsäure und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbezeichnungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 17

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=2-Thiazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 18

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=2-Imidazoly] und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 19

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=5-Nitro-1-imidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbezeichnungen:

R3	R5	R6	X	m	L	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	2	1
CH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	2	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	2	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	2	1
CH ₃	H	H	O	2	S	2	1
CH ₃	H	H	O	3	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	2	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	2	1
CH ₃	H	H	S	2	S	3	1
CH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	3	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	3	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	3	1
CH ₃	H	H	O	2	S	3	1
CH ₃	H	H	O	3	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	3	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	3	1

Tabelle 20

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit W=CH, R=H, R1=H, R2=H, t=0, n=0, Anbindung des Pyridinringes in 2-Position, R4=2-Pyridinyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

R3	R5	R6	X	m	Z	u	v
CH ₃	H	H	S	1	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	-	-	0
CH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	CH ₃	H	S	3	-	-	0
OCH ₃	H	H	S	3	-	-	0
CH ₃	H	CH ₃	S	3	-	-	0
CH ₃	H	H	O	2	-	-	0
CH ₃	H	H	O	3	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	-	-	0
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	-	-	0
CH ₃	H	H	S	2	S	0	1
CH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	0	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	0	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	0	1
CH ₃	H	H	O	2	S	0	1
CH ₃	H	H	O	3	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	0	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	0	1
CH ₃	H	H	S	2	S	1	1
CH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	CH ₃	H	S	3	S	1	1
OCH ₃	H	H	S	3	S	1	1
CH ₃	H	CH ₃	S	3	S	1	1
CH ₃	H	H	O	2	S	1	1
CH ₃	H	H	O	3	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	2	S	1	1
CH ₃	H	H	N-CH ₃	3	S	1	1

Tabelle 21 - Tabelle 40

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt) wie definiert in den Tabellen 1 - 20, aber mit Anbindung des Pyridin-Ringes in 4-Position,

und die Salze der Verbindungen in den Tabellen 1 - 40.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet,

- a) daß man Mercaptoverbindungen der Formel II (siehe beigegefügtes Formelblatt), worin R und W die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Pyridinderivaten III (siehe beigegefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, X, Y, Z, m, r, t, u und v die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, oder
- b) daß man Verbindungen der Formel IV (siehe beigegefügtes Formelblatt), worin W, R, R1, R2, R3, R5, R6, X, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Verbindungen der Formel V (siehe beigegefügtes Formelblatt), worin R4, Y, Z, r, t, u und v die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, und

(falls Verbindungen der Formel I mit $n=1$ oder 2 und/oder $Y=SO$ oder SO_2 und/oder $Z=SO$ oder SO_2 die gewünschten Endprodukte sind), daß man anschließend die erhaltenen Verbindungen mit $n=0$ und/oder $Y=S$ und/oder $Z=S$ oxydiert, und/oder daß man erhaltene Verbindungen gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt und/oder daß man erhaltene Salze gewünschtenfalls anschließend in die freien Verbindungen überführt.

Bei den vorstehend aufgeführten Umsetzungen können die Ausgangsverbindungen als solche oder gegebenenfalls in Form ihrer Salze eingesetzt werden.

Als geeignete Abgangsgruppen A seien beispielsweise Halogenatome, insbesondere Chlor, oder durch Veresterung (z.B. mit p-Toluolsulfonsäure) aktivierte Hydroxylgruppen genannt.

Die Umsetzung von II mit III erfolgt in geeigneten, vorzugsweise polaren protischen oder aprotischen Lösungsmitteln (wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Dimethylformamid oder Acetonitril) in Gegenwart oder unter Ausschluß von Wasser. Sie wird beispielsweise in Gegenwart eines Protonenakzeptors, gewünschtenfalls unter Zusatz katalytischer Mengen eines Jodids, wie Natriumjodid, durchgeführt. Als Protonenakzeptoren eignen sich Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, oder tertiäre Amine, wie Pyridin, Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin. Alternativ kann die Umsetzung auch ohne Protonenakzeptor durchgeführt werden, wobei - je nach Art der Ausgangsverbindungen - gegebenenfalls zunächst die Säureadditionssalze in besonders reiner Form abgetrennt werden können. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0° und 150°C liegen, wobei in Gegenwart von Protonenakzeptoren Temperaturen zwischen 20° und 80°C und ohne Protonenakzeptoren zwischen 60° und 120°C - insbesondere die Siedetemperatur der verwendeten Lösungsmittel - bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 0,5 und 30 Stunden.

Die Umsetzung der Verbindungen IV mit den Verbindungen V erfolgt auf ähnliche Weise wie die Umsetzung der Verbindungen II mit den Verbindungen III bzw. alternativ [z.B. bei der Umsetzung der Verbindungen IV mit Verbindungen V, in denen t und v die Zahl 0 bedeutet und R₄ den Rest N(R₇)R₈ darstellt] ohne zusätzliches Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Amin als Protonenakzeptor und gleichzeitig Lösungsmittel. Die Reaktionstemperatur liegt in diesem Fall zwischen 60° und 180°C, bevorzugt zwischen 80° und 160°C.

Die Oxidation der Sulfide zu den Sulfoxiden bzw. Sulfonen erfolgt unter den Bedingungen, wie sie dem Fachmann für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden bzw. Sulfonen geläufig sind [siehe hierzu z.B. J. Drabowicz und M. Mikolajczyk, Organic preparations and procedures int. 14(1-2), 45-89(1982) oder E. Block in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E. Part 1, S. 539-608, John Wiley and Sons (Interscience Publication),

1980]. Als Oxidationsmittel kommen alle für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden bzw. Sulfonen üblicherweise verwendeten Reagenzien in Frage.

Die erfindungsgemäßen Sulfoxide sind optisch aktive Verbindungen. Je nach Art der Substituenten können noch weitere Chiralitätszentren im Molekül sein. Die Erfindung umfaßt daher sowohl die Enantiomeren und Diastereomeren als auch ihre Mischungen und Racemate. Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden.

Die Ausgangsverbindungen II, III, IV und V sind bekannt oder sie können auf an sich bekannte Weise, z.B. analog dazu wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Ausgangsverbindungen können auf analoge Weise wie in den Beispielen beschrieben hergestellt werden. Die Abkürzung RT steht für Raumtemperatur, h steht für Stunde(n), Schmp. für Schmelzpunkt, Zers. für Zersetzung.

Beispiele

Endprodukte

1. 4-(2-Furylmethylthio)-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Zu einer Lösung von 2-Mercapto-pyridin (1,12 g/10 mMol) in 40 ml Ethanol und 21 ml 1 N Natronlauge wird ein Äquivalent (2,92 g) 2-Chlormethyl-4-(2-furylmethylthio)-3-methylpyridin-hydrochlorid (gelöst in 10 ml Wasser) innerhalb von 20 Min. bei 40°C zugetropft. Man rührt anschließend 2-3 h bei 50-60°C und weitere 3-4 h bei RT.

Man saugt vom ausgefallenen Feststoff ab, rührt mit Ethanol/Wasser (1:1) aus und trocknet im Vakuum. Man erhält die Titelverbindungen als ockerfarbenes Pulver; Schmp. 102-104°C; Ausb.: 91 % d.Th.

2. 4-Benzylthio-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-Mercaptopyridin mit 4-Benzylthio-2-chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid die Titelverbindung vom Schmp. 106-108°C.

3. 3-Methyl-4-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)-ethylthio]-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-Mercaptopyridin mit 2-Chlormethyl-4-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)-ethylthio]-3-methylpyridin-hydrochlorid die Titelverbindung als gelbes Öl. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser, trocknet über Kalziumcarbonat und engt ein. Kristallisation aus Diisopropylether liefert die Titelverbindung; Schmp. 67-69°C.

4. 4-(2-Furylmethylthio)-3-methoxy-2-[(2-pyridinylthio)methyl]pyridin-dihydrochlorid

Nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-Mercaptopyridin mit 2-Chlormethyl-4-(2-furylmethylthio)-3-methoxy-pyridin-hydrochlorid ein gelbes Öl. Man extrahiert in Dichlormethan, engt ein, löst den Rückstand in Isopropanol und setzt konz. Salzsäure (2,5 Äquivalente) zu. Man engt wieder ein und kristallisiert durch Zugabe von Aceton die Titelverbindung als farblosen Feststoff; Schmp. 148°C (Zers.); Ausb. 74 % d.Th.

5. 3-Methyl-4-[5-(1-methyl-5-tetrazolyl)-1,5-dithiapentyl]-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin

4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid (0,59 g, 1,5 mMol) werden unter Zusatz von 1 N Natronlauge (5 mMol) mit 5-Mercapto-1-methyltetrazol (2,0 mMol) in Ethanol (15 ml) 24 h bei 80°C gerührt. Man tropft langsam Wasser zu, läßt auf 25°C abkühlen und filtriert vom ausgefallenen Feststoff. Nach Trocknung über P₂O₅ erhält man die Titelverbindung als hellbeigen Feststoff; Schmp. 113-114°C; Ausb. 78 % d.Th.

6. 3-Methyl-4-[5-(4-pyridinyl)]-1,5-dithiapentyl]-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 5 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid mit 4-Mercaptopyridin und Natronlauge die Titelverbindung; Schmp. 99-102°C; Ausb. 67 % d.Th.

7. 4-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)-propylthio]-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-hydrochloridsalz

4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid (0,59 g; 1,5 mMol) wird in Acetonitril (10 ml) unter Zusatz von Kaliumcarbonat (7,5 mMol) und katalytischen Mengen von Natriumjodid mit Benzylpiperazin (2,0 mMol) 24 h bei 100°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser

wird mit Dichlormethan (2 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und das Rohprodukt (gelbes Öl) an Kieselgel chromatographiert. Die reinen Produktfraktionen werden vereinigt, eingeengt, in Ethanol gelöst und mit 3,5 Äquivalenten konz. Salzsäure versetzt. Man filtriert vom ausgefallenen Feststoff, wäscht mit Diisopropylether nach und trocknet. Man erhält die Titelverbindung als farblose Kristalle; Schmp. 170-172°C; Ausb. 81 % d.Th.

8. 3-Methyl-4-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propylthio]-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-hydrochloridsalz

Nach der in Beispiel 7 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid mit 1-Phenylpiperazin und Kaliumcarbonat die Titelverbindung; Schmp. 137-140°C (Zers.); Ausb. 46 % d.Th.

9. 3-Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl)-propylthio]-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 7 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid mit 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin und Kaliumcarbonat die Titelverbindung; Schmp. hygroskopisch; ab 58°C Zers.; Ausb. 46 % d.Th.

10. 3-Methyl-4-(3-[4-(3-phenyl-2-propen-1-yl)-piperazin-1-yl]-propylthio)-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-hydrochloridsalz

Nach der in Beispiel 7 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid mit N-3-Phenyl-2-propenylpiperazin die Titelverbindung; Schmp. 205-206°C (Zers.); Ausb. 69 % d.Th.

11. 4-(2-Furylmethylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der im Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-Mercaptopyridin mit 2-Chlormethyl-4-(2-furylmethylthio)-3-methylpyri-

din-hydrochlorid und Natronlauge, nachfolgender Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Ethanol) und Kristallisation aus Diisopropylether die Titelverbindung als farbloses Pulver; Schmp. 126-128°C; Ausb. 89 % d.Th.

12. 3-Methyl-4-[5-(1-methyl-5-tetrazolyl)]-1,5-dithiapentyl]-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der im Beispiel 5 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin mit 5-Mercapto-1-methyltetrazol und Natronlauge die Titelverbindung als beiges Pulver; Schmp. 95-97°C, Zers., Ausb. 59 % d.Th.

13. 4-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)-propylthio]-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 7 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin mit 1-Benzylpiperazin und Kaliumcarbonat in Acetonitril nach Chromatographie an Kieselgel und Kristallisation der eingeeengten reinen Fraktion aus Diisopropylether die Titelverbindung als farblosen Feststoff; Schmp. 79-81°C; Ausb. 57 % d.Th. Aus Isopropanol läßt sich ein wasserhaltiges Hydrochlorid herstellen; Schmp. 165°C (Zers.); Ausb. 87 % d.Th.

14. 3-Methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-4-[5-(4-pyridinyl)-1,5-dithiapentyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 5 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin mit 4-Mercaptopyridin und Natronlauge die Titelverbindung; Schmp. 116-118°C; Ausb. 69 % d.Th.

15. 4-[(3-Dimethyldithiocarbamoyl)propylthio]-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]pyridin (2 mMol) werden mit Dimethyldithiocarbamidsäure-Na-Salz (2,5 mMol) in 25 ml Ethanol

20 h bei 60°C gerührt, abgekühlt und vom entstandenen Feststoff filtriert. Man erhält die Titelverbindung als hellgraues, kristallines Pulver; Schmp. 112-114°C; Verfärbung; Ausb. 88 % d.Th.

16. 4-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propylthio]-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 7 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin mit 1-Phenylpiperazin und Kaliumcarbonat und nachfolgende Chromatographie an Kieselgel nach Kristallisation aus Diisopropylether die Titelverbindung; Schmp. ab 210°C (Zers.); Ausb. 79 % d.Th.

17. 4-[3-(1-Imidazolyl)-propylthio]-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 7 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin mit Imidazol (2,0 Äquivalente) und Kaliumcarbonat und nachfolgende Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Aceton/NH₃aq) nach Kristallisation aus Diisopropylether die Titelverbindung; Schmp. 117-119°C; Ausb. 32 % d.Th.

18. 3-Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)-propylthio]-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 7 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin mit 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, Chromatographie an Kieselgel und anschließende Kristallisation aus Isopropanol/Diisopropylether die Titelverbindung; Schmp. 190-192°C; Ausb. 36 % d.Th.

19. 4-{3-[4-(5-Chlor-2-thienylmethyl)-1-piperazinyl]-propylthio}-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin-trihydrochlorid

Nach der in Beispiel 7 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin mit

[1-(5-Chlorthiophen-2-yl)methyl]-piperazin und Kaliumcarbonat nach Kristallisation aus Isopropanol/Aceton/konz. Salzsäure die Titelverbindung; Schmp. 160-162°C Zers.; Ausb. 79 % d.Th.

20. 2-[[[3-Methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-4-pyridinyl]thiopropyl]thio]-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 5 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin mit 2-Mercaptobenzimidazol in Gegenwart von Natronlauge nach Kristallisation aus Dichlormethan/Diisopropylether die Titelverbindung; Schmp. 128-129°C; Ausb. 83 % d.Th.

21. 4-[[5-(2-Methoxycarbonyl)-phenyl]-1,5-dithiapent-1-yl]-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]pyridin (2 mMol) wird unter Zusatz von Kaliumcarbonat (10 mMol) mit 2-Mercaptobenzoessäuremethylester (2,2 mMol) 48 h bei 25°C in Methanol (10 ml) gerührt, mit Wasser verdünnt, vom ausgefallenen Feststoff filtriert und aus Methanol/Wasser ausgerührt. Nach Trocknung erhält man die Titelverbindung als beiges Pulver; Schmp. 85-88°C; Ausb. 72 % d.Th.

22. 3-Methyl-4-[3-(2-methyl-5-nitro-imidazol-1-yl)-propylthio]-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der im Beispiel 7 angegebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]pyridin mit 2-Methyl-5-nitroimidazol, nachfolgende Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/Methanol/konz. Ammoniak) und Kristallisation aus Diisopropylether die Titelverbindung als gelbes Pulver; Schmp. 140-142°C; Ausb. 70 % d.Th.

23. 3-Methyl-4-(7-phenyl-1,5-dithiahept-1-yl)-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der im Beispiel 5 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]pyridin mit

2-Phenylethylmercaptan nach Kieselgelchromatographie und Kristallisation aus Diisopropylether die Titelverbindung als farbloses Pulver; Schmp. 48-50°C; Ausb. 49 % d.Th.

24. 4-[6-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1,5-dithiahex-1-yl]-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der im Beispiel 5 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]pyridin mit 5-Chlorthiophen-2-methylmercaptan nach Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/konz. Ammoniak. 100/1) und anschließende Kristallisation aus Diisopropylether die Titelverbindung als farbloses Pulver; Schmp. 76-77°C; Ausb. 58% d.Th.

25. 2-(5-[3-Methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-4-pyridinyl]-1,5-dithiapentyl)-pyridin-3-carbonsäure

Nach der im Beispiel 21 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]pyridin mit 2-Mercaptonicotinsäure, und anschließende Einstellung eines pH-Wertes von ca. 6 die Titelverbindung als farblosen Feststoff; Schmp. 219°C Zers.; Ausb. 57 % d.Th.

26. 6-Methyl-4-[5-(4-pyridinyl)]-1,5-dithiapentyl]-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin-sesqui-fumarat

Nach der in Beispiel 5 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-6-methyl-2-[(4-thio-pyridinyl)methyl]-pyridin-dihydrochlorid mit 4-Mercaptopyridin und Natronlauge nach Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol/Ammoniak = 40:1:1) und anschließender Kristallisation mit 1,5 Äquivalenten Fumarsäure aus Aceton die Titelverbindung (Ausb. 27 % d.Th.) vom Schmp. 150-152°C.

27. 4-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)-propylthio]-6-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin-difumarat

Nach der in Beispiel 7 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-6-methyl-2-[(4-thio-pyridinyl)methyl]-pyridin-dihydrochlorid mit 1-Benzylpiperazin, Natriumjodid und Kaliumcarbonat in Acetonitril nach Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol/Ammoniak = 19:1:1) und anschließender Kristallisation mit 2 Äquivalenten Fumarsäure aus Aceton die Titelverbindung (Ausb. 14 % d.Th.) vom Schmp. 171-173°C.

28. 4-{3-[4-(5-Chlorthienylmethyl)-1-piperazinyl]-propylthio}-6-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin-difumarat

Nach der in Beispiel 7 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-(3-Chlorpropylthio)-6-methyl-2-[(4-thio-pyridinyl)methyl]-pyridin-dihydrochlorid mit 1-[(5-Chlorthiophen-2-yl)methyl]-piperazin, Natriumjodid und Kaliumcarbonat in Acetonitril nach Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol/Ammoniak = 19:1:1) und anschließender Kristallisation mit 2 Äquivalenten Fumarsäure aus Aceton die Titelverbindung (Ausb. 38 % d.Th.) vom Schmp. 148-151°C.

29. 4-[[7-(2-Methyl-5-nitro-imidazol-1-yl)-1,5-dithiahept-1-yl]-3-methyl]-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid

Nach der in Beispiel 5 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung mit 1-(2-Mercaptoethyl)-2-methyl-5-nitro-imidazol bei 25°C, Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel und Überführung ins Hydrochloridsalz in Aceton/Salzsäure die hygroskopische Titelverbindung; Schmp.: 73-78°C; Zers; Ausb. 39 % d.Th.

30. 5-{5-[3-Methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-4-pyridinyl]-1,5-dithiapent-1-yl}tetrazol-1-essigsäure

Nach der in Beispiel 25 und 21 beschriebenen Arbeitsweise erhält man die Titelverbindung; Schmp.: 185-187°C; Ausb. 57 % d.Th.

31. 4-[3-(4-Benzyl-piperazinyl)-propylthio]-3-methyl-2-[(2-pyrimidinylthio)methyl]-pyridin-trihydrochlorid

Ausgehend von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyrimidinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid erhält man nach der in Beispiel 7 beschriebenen Arbeitsweise durch Umsetzung mit Benzylpiperazin die Titelverbindung; Schmp. 208°C; Zersetzung; Ausb. 49 % d.Th.

32. 3-Methyl-4-[3-(2-methyl-5-nitro-imidazol-1-yl)-propylthio]-2-[(2-pyrimidinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 22 beschriebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyrimidinylthio)methyl]pyridin die Titelverbindung; Schmp.: 141-143°C; Ausb. 81 % d.Th.

33. 3-Methyl-4-[[7-(2-methyl-5-nitro-imidazol-1-yl)-1,5-dithiahept-1-yl]-3-methyl]-2-[(2-pyrimidinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel 5 beschriebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyrimidinylthio)methyl]-pyridin die Titelverbindung als gelbes Öl, das beim Verreiben mit Diethylether kristallisiert. Nach Filtration und Trocknung über Paraffin erhält man die Titelverbindung als blaßgelben Feststoff; Schmp. 83-85°C; Ausb.: 62 % d.Th.

Ausgangsverbindungen

A1. 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid

2-Mercaptopyridin (10 mMol) und 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methylpyridin-hydrochlorid (10 mMol) werden in Isopropanol (25 ml) 4-6 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung filtriert man vom ausgefallenen Feststoff, wäscht mit Isopropanol und trocknet im Vakuum bei 40°C. Man erhält 3,6 g (91 % d.Th.) der Titelverbindung als farblosen Feststoff; Schmp. 112-114°C, (Zers.).

A2. 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methylpyridin-hydrochlorida) 2,3-Dimethyl-4-(3-hydroxypropylthio)pyridin-N-oxid

Zu 50 ml trockenem N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 6 g (60 %iges) NaH portionsweise zugegeben, es wird 15 Min. gerührt, 9,5 g (0,11 Mol) 3-Hydroxypropylmercaptan werden innerhalb von 20 Min. zudosiert und es wird erneut 30 Min. bis zur Beendigung der Gasentwicklung gerührt. Anschließend tropft man innerhalb von 20 Min. eine Lösung von 14,4 g (0,1 Mol) 4-Chlor-2,3-dimethylpyridin-N-oxid in 100 ml NMP zu, rührt die Reaktionsmischung 1 h bei RT, anschließend 1 h bei 70°C und danach noch 1 h bei 100°C.

Nach beendeter Umsetzung läßt man abkühlen, verdünnt mit 500 ml Wasser und extrahiert 4 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und aus Toluol kristallisiert. Nach Umkristallisation aus Methanol/Toluol erhält man die Titelverbindung als beigen Feststoff vom Schmp. 106-107°C (sublimiert): Ausb. 68 % d.Th.

b) 2-Hydroxymethyl-4-(3-hydroxypropylthio)-3-methylpyridin

Man löst das unter a) erhaltene gelbe Öl in 100 ml Essigsäureanhydrid, und rührt 2 h bei 100°C. Nach Einengen im Vakuum wird der braune, ölige Rückstand in einer Kugelrohrdestillationsapparatur destilliert und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Das ölige Destillat wird in 100 ml 2 N Natronlauge und 100 ml Isopropanol 2 h unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt, Isopropanol abdestilliert, der Rückstand 3 mal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 5,0 g 2-Hydroxymethyl-4-(3-hydroxypropylthio)-3-methylpyridin, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Aus Isopropanol läßt sich mit konz. Salzsäure ein Monohydrochlorid der Titelverbindung herstellen; Schmp. 188-190°C (Zers.).

c) 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methylpyridin-hydrochlorid

5,0 g des Öls aus b) werden in Dichlormethan (100 ml) gelöst, 4 Äquivalente Thionylchlorid zugetropft und 20 h bei RT gerührt. Man engt vollständig ein und erhält 4,5 g der Titelverbindung als öligen, allmählich kristallisierenden Rückstand. Kristallisation aus Isopropanol/Diisopropylether liefert die Titelverbindung als farblosen Feststoff; Schmp. 142-144°C (Zers.).

A3. 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel A1. beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-Mercaptopyridin mit 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methyl-pyridin-hydrochlorid in Isopropanol ein Hydrochlorid der Titelverbindung als farblosen Feststoff. Nach Auflösung in Wasser wird ein pH von 10 eingestellt, 2 x mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), das Lösungsmittel am Rotavapor eingeengt und aus Dichlormethan/Diisopropylether kristallisiert. Man erhält die Titelverbindung als farblosen Feststoff; Ausb. 78 % d.Th.; Schmp. 88-91°C.

B1. 4-(2-Chlorethylthio)-2-chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorida) 2,3-Dimethyl-4-(2-hydroxyethylthio)pyridin-N-oxid

Nach der in Beispiel A2. a) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-Chlor-2,3-dimethylpyridin-N-oxid mit 2-Mercaptoethanol und Natriumhydrid die Titelverbindung als öligen Rückstand, der ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wird.

b) 4-(2-Hydroxyethylthio)-2-hydroxymethyl-3-methylpyridin

Nach der in Beispiel A2. b) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung des unter a) erhaltenen Öls mit Essigsäureanhydrid und anschließender Verseifung mit NaOH die Titelverbindung als öligen Rückstand, der ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wird.

c) 4-(2-Chlorethylthio)-2-chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid

Nach der in Beispiel A2. c) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung des unter b) erhaltenen Öls mit Thionylchlorid Titelverbindung als öligen Rückstand, der als Lösung in Ethanol direkt zur Umsetzung mit 2-Mercaptobenzimidazol eingesetzt wird.

C1. 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methoxy-pyridin-hydrochlorid

Nach der im Beispiel A2. a)-c) beschriebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 4-Chlor-3-methoxy-2-methylpyridin durch Umsetzung zuerst mit 3-Hydroxypropylmercaptan, anschließend aufeinanderfolgend mit Essigsäureanhydrid, Natronlauge und Thionylchlorid die Titelverbindung als gelbes, langsam kristallisierendes Öl, das direkt zur Umsetzung mit Mercaptopyridinen verwendet wird.

D1. 3-Chlor-4-[N-(2-Chlorethyl)-N-methylamino]-2-[(2-pyridinylthio)methyl]-pyridin-dihydrochlorid

Nach der in Beispiel A1. beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-4-[N-(2-Chlorethyl)-N-methylamino]-2-chlormethyl-hydrochlorid mit 4-Mercaptopyridin (1 Äquivalent) in Isopropanol die Titelverbindung als farblosen Feststoff; Schmp. 208-210°C Zers. (Ausb. 81 % d.Th.).

D2. 3-Chlor-4-[N-(2-chlorethyl)-N-methylamino]-2-chlormethylpyridin-hydrochlorid

a) 3-Chlor-4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino]-2-hydroxymethylpyridin

Eine Mischung aus 3,4-Dichlor-2-hydroxymethylpyridin (J.Med.Chem. 1989, 32, 1970) (2,5 g) in 2-Methylaminoethanol (30 ml) wird in einem Stahlautoklaven 2,5 h bei 160°C erwärmt, das überschüssige Amin im Hochvakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/-Methanol 95/5). Ausbeute: 2,3 g als gelbliches Öl.

b) 3-Chlor-4-[N-(2-chlorethyl)-N-methylamino]-2-chlormethylpyridin-hydrochlorid

Eine Lösung von 3-Chlor-4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino]-2-hydroxy-methylpyridin (2,3 g) in Dichlormethan (30 ml) wird bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von Thionylchlorid (4 ml) in Dichlormethan (20 ml) versetzt. Anschließend läßt man die Temperatur auf 20°C steigen (20 Min.) und hält danach die Temperatur 30 Min. bei 40°C. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Ethylacetat 7/3 Mischung, die 1 ml konz. NH_3 x aq/L enthält). Ausbeute: 2,6 g.

E1. 4-(3-Chlorpropylthio)-6-methyl-2-[(4-thio-pyridinyl)methyl]-pyridin-dihydrochlorid

4-Mercaptopyridin (10,9 mMol) und 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-6-methylpyridin-hydrochlorid (10,9 mMol) werden in Isopropanol (25 ml) 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird Methanol (25 ml) und Kieselgel (10 g) zugegeben, zur Trockne eingengt und anschließend an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol/Ammoniak = 19:1:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit $R_f = 0,3$ werden eingengt, in wenig Aceton gelöst und mit 2 Äquivalenten konz. Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 3,55 g (82 % d.Th.) der Titelverbindung als beigen Feststoff; Schmp. 194-197°C.

E2. 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-6-methylpyridin-hydrochlorid

a) 2,6-Dimethyl-4-(3-hydroxypropylthio)pyridin-N-oxid

Zu 50 ml trockenem N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 12 g (60 %iges) NaH portionsweise zugegeben. Es wird 10 Min. gerührt. 19 g (0,22 Mol) 3-Hydroxy-propylmercaptan werden innerhalb von 30 Min. zudosiert und es wird bis zur Beendigung der Gasentwicklung weitere 30 Min. gerührt. Anschließend tropft man innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 28,8 g (0,2 Mol) 4-Chlor-2,6-dimethylpyridin-N-oxid in 150 ml NMP zu, rührt die Reaktionsmischung 1 h bei RT, anschließend 1 h bei 70°C und danach noch 1 h bei 100°C.

Nach beendeter Umsetzung läßt man abkühlen, verdünnt mit 700 ml Wasser und extrahiert zunächst 4 mal mit je 300 ml Dichlormethan und anschließend noch 4 mal mit je 300 ml Dichlormethan/n-Butanol (10:1). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und aus Toluol kristallisiert. Die Titelverbindung wird als beiger Feststoff vom Schmp. 117-119°C isoliert. Ausb. 59 % d.Th.

b) 2-Hydroxymethyl-4-(3-hydroxypropylthio)-6-methylpyridin

Man löst das unter a) erhaltene Produkt in 100 ml Acetanhydrid und rührt 2 h bei 100°C. Nach Einengen im Vakuum wird der braune, ölige Rückstand in einer Kugelrohrdestillationsapparatur destilliert und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Das ölige Destillat wird mit 100 ml 2 n Natronlauge und 100 ml Isopropanol 2 h am Rückfluß erhitzt. Isopropanol wird abdestilliert und der Rückstand 4 mal mit je 100 ml Dichlormethan und 4 mal mit je 100 ml Dichlormethan/n-Butanol (10:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 4,2 g der Titelverbindung als Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Nach Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10:1) und anschließender Kristallisation aus Diisopropylether wird die Titelverbindung in kristalliner Form isoliert. Schmp. 94-96°C.

c) 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-6-methylpyridin-hydrochlorid

4,0 g des Öls aus b) werden in Dichlormethan (80 ml) gelöst, 4 Äquivalente Thionylchlorid zugetropft und 48 h bei RT gerührt. Man gibt 20 ml Toluol zu, engt vollständig ein, trocknet am Hochvakuum und erhält 5,3 g der Titelverbindung als gelbes Öl. ¹H-NMR(DMSO-D₆, delta ppm): 7.88 (d,1H), 7.77 (d,1H), 5.00 (s,2H), 3.79 (t,2H), 3.40 (t,2H), 2.70 (s,3H), 2.14 (m,2H).

Fl. 4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-[(2-pyrimidinylthio)methyl]-pyridin

Nach der in Beispiel A3. beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung mit 2-Mercaptopyrimidin die Titelverbindung; Schmp. 83-85°C; farbloses Pulver; Ausb. 73 % d.Th.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die ausgezeichnete Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gegen Helicobacter-Bakterien gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als Wirkstoffe für die Behandlung von Krankheiten, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugern, insbesondere Menschen, die an Krankheiten erkrankt sind, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Individuum eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze verabreicht.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung solcher Krankheiten eingesetzt werden, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel zur Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Von den Helicobacter-Stämmen, gegenüber denen sich die Verbindungen der Formel I als wirksam erweisen, sei insbesondere der Stamm Helicobacter pylori erwähnt.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel I und ihre Salze (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen

Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemiteln, Gelbildnern, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können beispielsweise parenteral (z.B. intravenös) oder insbesondere oral appliziert werden.

Im allgemeinen werden in der Humanmedizin die Wirkstoffe in einer Tagesdosis von etwa 0,2 bis 50, vorzugsweise 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 2 bis 6 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses verabreicht.

In diesem Zusammenhang ist als erfindungswesentlicher Aspekt besonders zu erwähnen, daß sich die Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 0 bedeutet, gegenüber Helicobacter-Bakterien bereits bei Verabfolgung solcher Dosen als wirksam erweisen, die unterhalb der Dosen liegen, die zur Erzielung einer - therapeutischen Zwecken genügenden - Magensäuresekreteionshemmung eingesetzt werden müßten.

Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 1 bedeutet, besitzen - neben ihrer Wirksamkeit gegen Helicobacter-Bakterien - auch eine ausgeprägte magensäuresekreteionshemmende Wirkung. Entsprechend können diese Verbindungen auch zur Behandlung solcher Krankheiten eingesetzt werden, die auf einer erhöhten Magensäuresekretion beruhen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in fixer oder freier Kombination zusammen mit einer die Magensäure neutralisierenden und/oder die Magensäuresekretion hemmenden Substanz und/oder mit einer für die klassische Bekämpfung des Helicobacter pylori geeigneten Substanz verabfolgt werden.

Als die Magensäure neutralisierende Substanzen seien beispielsweise Natriumhydrogencarbonat oder andere Antacida (wie Aluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat oder Magaldrat) genannt. Als die Magensäuresekretion hemmende Substanzen seien beispielsweise H_2 -Blocker (z.B. Cimetidin, Ranitidin), H^+/K^+ -ATPase-Hemmstoffe (z.B. Lansoprazol, Omeprazol oder insbesondere Pantoprazol) sowie sogenannte periphere Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin) genannt.

Als für die klassische Bekämpfung des *Helicobacter pylori* geeignete Substanzen seien insbesondere antimikrobiell wirksame Substanzen wie beispielsweise Penicillin G, Gentamycin, Erythromycin, Nitrofurazon, Tinidazol, Nitrofurantoin, Furazolidon, Metronidazol und insbesondere Amoxycillin, oder aber auch Wismutsalze wie z.B. Wismutcitrat genannt.

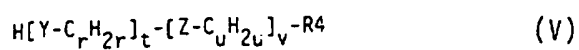
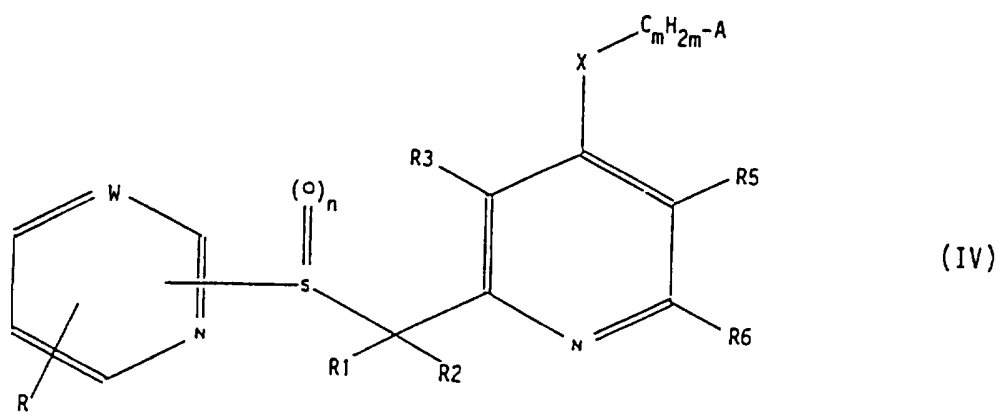
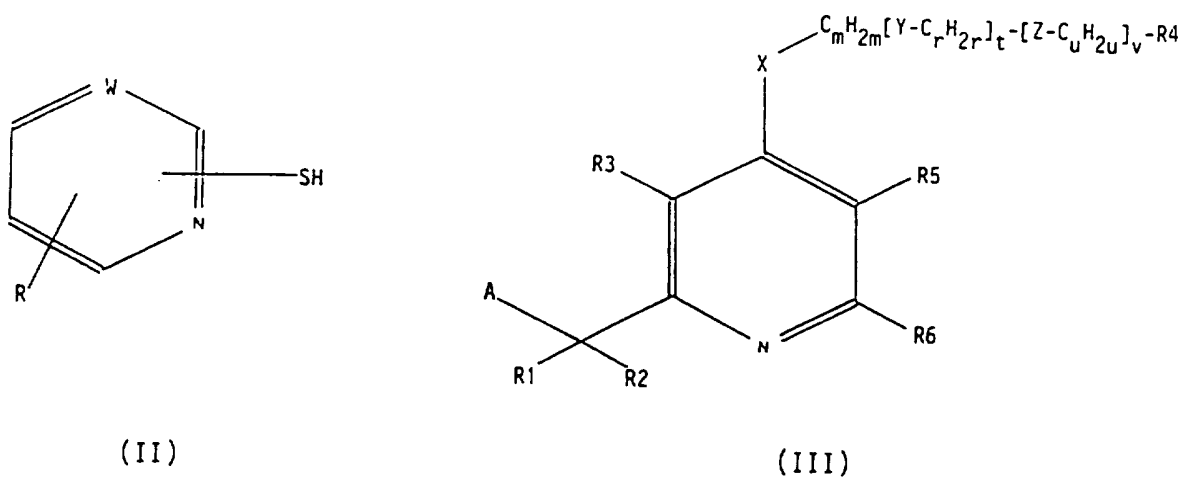
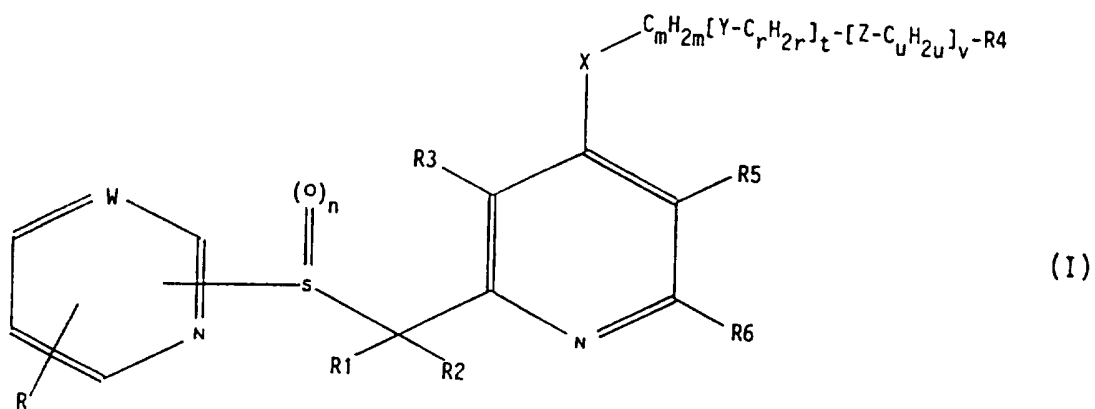
Biologische Untersuchungen

Die Verbindungen der Formel I wurden bezüglich ihrer Wirksamkeit gegenüber *Helicobacter pylori* in Anlehnung an die von Tomoyuki Iwahi et al. (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991, 490-496) beschriebene Methodik unter Verwendung von Columbia-agar (Oxoid) und bei einer Wachstumsperiode von 4 Tagen untersucht. Für die untersuchten Verbindungen ergaben sich hierbei die in der nachfolgenden Tabelle A aufgeführten ca. MIC 50-Werte (die angegebenen Nummern der Verbindungen stimmen mit den Beispielsnummern in der Beschreibung überein).

TABELLE A

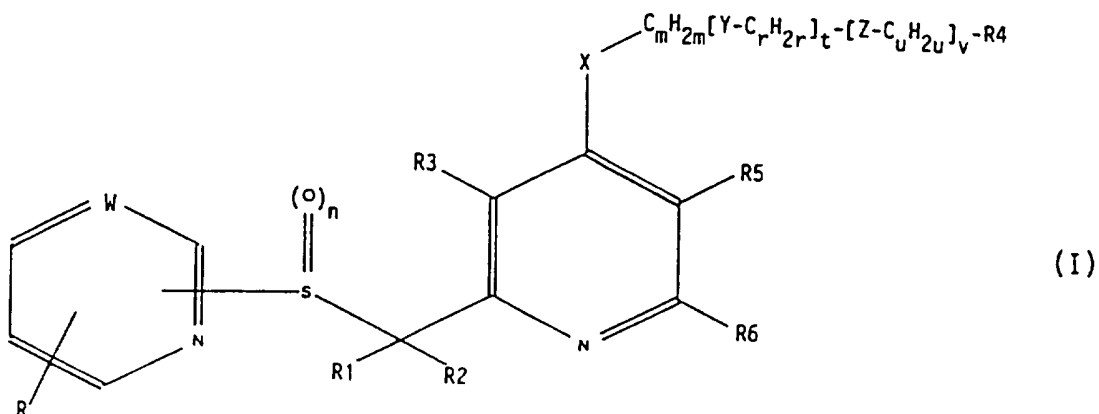
Verbindung Nr.	ca. MIC 50 ($\mu\text{g/ml}$)
3	$\leq 0,5$
6	$\leq 0,5$
8	$\leq 0,5$
11	$\leq 0,5$
14	$\leq 0,5$
15	$\leq 0,5$
16	$\leq 0,5$
29	$\leq 0,5$
32	$\leq 0,5$

FORMELBLATT



Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

- R Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carboxy oder Cyan bedeutet,
- R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R2 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
- R4 einen Mono- oder Di-1-4C-alkylcarbonyl- oder -thiocarbonylrest, einen N-1-4C-Alkyl-N'-cyan-amidinorest, einen 1-N-1-4C-Alkylamino-2-nitro-ethylenrest, einen N-2-Propinyl-N'-cyan-amidinorest, einen Aminosulfonyl-amidinorest, den Rest -N(R7)R8 oder einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Naphthalin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiazolin, Isothiazol, Imidazol, Imidazolin, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Thiadiazol-1-oxid, Oxadiazol, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Triazin, Pyridon, Benzimidazol, Imidazopyridin, Benzthiazol, Benzoxazol und Chinolin,
- R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R7 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder Ar-1-4C-alkyl und
- R8 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder Ar-1-4C-alkyl bedeutet,

wobei

Ar Phenyl, Furyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder durch R11, R12 und R13 substituiertes Phenyl bedeutet,

oder worin

R7 und R8 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 5- oder 6-Ring-Hetero(bi)cyclus darstellen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Piperidin, Piperazin, Morpholin, Indolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin,

wobei

- ein substituiertes Piperidinorest substituiert ist mit einem, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Phenyl, durch R11, R12 und R13 substituiertes Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Benzoyl, durch Halogen substituiertes Benzoyl und Carboxy,
- ein substituiertes Piperazinorest in 2-, 3-, 5- oder 6-Position substituiert sein kann mit einem 1-4C-Alkylrest und in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkyl-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Carbamoyl, $-C_pH_{(2p-2)}-R14$ und $-C_qH_{2q}-R14$,
- ein substituiertes Morpholinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen 1-4C-Alkylresten,
- ein substituiertes Indolin-1-ylrest in 2- und/oder 3-Position substituiert sein kann durch eine Carboxygruppe oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste, und im Benzoteil substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Halogen und Nitro,
- ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinrest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl und Halogen,
- ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Carboxy und Phenyl,

- R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Nitro, Guanidino, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, durch R15 substituiertes 1-4C-Alkyl oder -N(R16)R17 bedeutet,
- R10 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,
- R11 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen, 1-4C-Alkylamino oder Nitro,
- R12 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Nitro, und
- R13 Wasserstoff oder Trifluormethyl bedeutet,
- R14 einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Naphthalin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiazolin, Isothiazol, Imidazol, Imidazolin, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Benzimidazol und Chinolin,
- R15 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder -N(R16)R17 bedeutet, wobei
- R16 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder -CO-R18 und
- R17 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
- R16 und R17 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
- R18 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- W CH oder N bedeutet,
- X O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl oder S bedeutet,
- Y O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl, S, SO oder SO₂ bedeutet,
- Z O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl, S, SO oder SO₂ bedeutet,
- m eine Zahl von 1 bis 7 bedeutet,
- n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- r eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet,
- t die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- u eine Zahl von 0 bis 4 bedeutet,
- v die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- p eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet und
- q eine Zahl von 0 bis 4 bedeutet
- und ihre Salze,
- wobei

t und/oder v nicht die Zahl 1 bedeuten, wenn m die Zahl 1 bedeutet,
 Z nicht die Bedeutung SO oder SO₂ hat, wenn u die Zahl 0 bedeutet,
 und wobei

R4 nicht -N(R7)R8 oder einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z 0, S, SO oder SO₂, v die Zahl 1 und u die Zahl 0 bedeutet.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R1 Wasserstoff bedeutet,

R2 Wasserstoff bedeutet,

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,

R4 einen Mono- oder Di-1-4C-alkylthiocarbamoylrest, den Rest -N(R7)R8 oder einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Thiazol, Isothiazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Pyridin, Pyrimidin, Benzimidazol und Chinolin,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R7 1-7C-Alkyl und

R8 Ar-1-4C-alkyl bedeutet,

wobei

Ar Phenyl bedeutet,

oder worin

R7 und R8 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 5- oder 6-Ring-Hetero(bi)cyclus darstellen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Piperidin, Piperazin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei

- ein substituiertes Piperidinorest substituiert ist mit einem, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Phenyl und Phenyl-1-4C-alkyl,
- ein substituiertes Piperazinorest in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, -C_pH_(2p-2)-R14 und -C_qH_{2q}-R14,

- ein substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl und Carboxy,
- R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen, Nitro, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder durch R15 substituiertes 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R10 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R14 einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Thiazol, Isothiazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Pyridin, Pyrimidin, Benzimidazol und Chinolin,
- R15 Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder -N(R16)R17 bedeutet, wobei
- R16 1-4C-Alkyl und
- R17 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
- R16 und R17 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
- W CH oder N bedeutet,
- X S bedeutet,
- Z S bedeutet,
- m eine Zahl von 1 bis 5 bedeutet,
- n die Zahl 0 bedeutet,
- t die Zahl 0 bedeutet,
- u eine Zahl von 0 bis 2 bedeutet,
- v die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- p eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet und
- q eine Zahl von 0 bis 2 bedeutet
- und ihre Salze,
- wobei
- v nicht die Zahl 1 bedeutet, wenn m die Zahl 1 bedeutet,
- und wobei
- R4 nicht -N(R7)R8 oder einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z S bedeutet, v die Zahl 1 bedeutet und u die Zahl 0 bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

- R Wasserstoff bedeutet,
- R1 Wasserstoff bedeutet,
- R2 Wasserstoff bedeutet,

- R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R4 einen Di-1-4C-alkylthiocarbamoylrest, den Rest -N(R7)R8 oder einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Thiazol, Imidazol, Tetrazol, Pyridin und Benzimidazol,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R7 und R8 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten Piperazinorest oder einen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest bedeuten, wobei
 - ein substituiertes Piperazinorest substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

$$-C_pH_{(2p-2)}-R_{14} \text{ und } -C_qH_{2q}-R_{14},$$

 R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen, Nitro, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder durch R15 substituiertes 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R10 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R14 einen durch R9 und R10 substituierten Cyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol und Thiophen,
 R15 Carboxy bedeutet,
 W CH oder N bedeutet,
 X S bedeutet,
 Z S bedeutet,
 m eine Zahl von 1 bis 3 bedeutet,
 n die Zahl 0 bedeutet,
 t die Zahl 0 bedeutet,
 u die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
 v die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
 p die Zahl 3 bedeutet und
 q die Zahl 0 oder 1 bedeutet
 und ihre Salze,
 wobei
 v nicht die Zahl 1 bedeutet, wenn m die Zahl 1 bedeutet,
 und wobei
 R4 nicht -N(R7)R8 oder einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z S bedeutet, v die Zahl 1 bedeutet und u die Zahl 0 bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin t die Zahl 0 bedeutet und v die Zahl 0 bedeutet, und ihre Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin t die Zahl 0 bedeutet, v die Zahl 1 bedeutet und u die Zahl 0 bedeutet, und ihre Salze.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin t die Zahl 0 bedeutet, v die Zahl 1 bedeutet und u die Zahl 1 oder 2 bedeutet, und ihre Salze.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin der Pyridin- bzw. Pyrimidinring in 2-Position gebunden ist.

8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin der Pyridin- bzw. Pyrimidinring in 4-Position gebunden ist.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man Mercaptoverbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Pyridinderivaten III (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, X, Y, Z, m, r, t, u und v die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, oder

b) daß man Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin W, R, R1, R2, R3, R5, R6, X, m und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Verbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R4, Y, Z, r, t, u und v die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, und

(falls Verbindungen der Formel I mit $n=1$ oder 2 und/oder $Y=SO$ oder SO_2 und/oder $Z=SO$ oder SO_2 die gewünschten Endprodukte sind), daß man anschließend die erhaltenen Verbindungen mit $n=0$ und/oder $Y=S$ und/oder $Z=S$

oxydiert, und/oder daß man erhaltene Verbindungen gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt und/oder daß man erhaltene Salze gewünschtenfalls anschließend in die freien Verbindungen überführt.

10. Anwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihren pharmakologisch verträglichen Salzen bei der Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/02851

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D213/70 A61K31/44 A61K31/505 C07D213/80 C07D401/12
C07D405/12 C07D409/12 C07D417/12 C07D401/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,94 13290 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 23 June 1994 see page 42 - page 43; claim 7 see page 46; claim 17 ---	1-11
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 21, 23 May 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 186590u, M. OTA ET AL. 'Preparation of 2-pyridylmethylthio- or 2-pyridylmethylsulfinyl-substituted cyclic compounds for preventing or treating gastropathy.' page 691 ;column 2 ; see abstract & JP,A,62 209 062 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14 September 1987 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 1995

Date of mailing of the international search report

22.11.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/02851

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although Claim 10 is directed to a method for treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat: Application No
PCT/EP 95/02851

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9413290	23-06-94	AU-B- 5699594 EP-A- 0673246	04-07-94 27-09-95
JP-A-62209062	14-09-87	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/02851

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D213/70 A61K31/44 A61K31/505 C07D213/80 C07D401/12
C07D405/12 C07D409/12 C07D417/12 C07D401/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,94 13290 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 23. Juni 1994 siehe Seite 42 - Seite 43; Anspruch 7 siehe Seite 46; Anspruch 17 ---	1-11
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 21, 23. Mai 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 186590u, M. OTA ET AL. 'Preparation of 2-pyridylmethylthio- or 2-pyridylmethylsulfinyl-substituted cyclic compounds for preventing or treating gastropathy.' Seite 691 ;Spalte 2 ; siehe Zusammenfassung & JP,A,62 209 062 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14. September 1987 -----	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. November 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22.11.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, D

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche im Hinblick auf die angeführten Wirkungen der Verbindung durchgeführt.
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatur s Aktenzeichen
PCT/EP 95/02851

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9413290	23-06-94	AU-B- 5699594 EP-A- 0673246	04-07-94 27-09-95
JP-A-62209062	14-09-87	KEINE	