



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 286** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 401/12**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

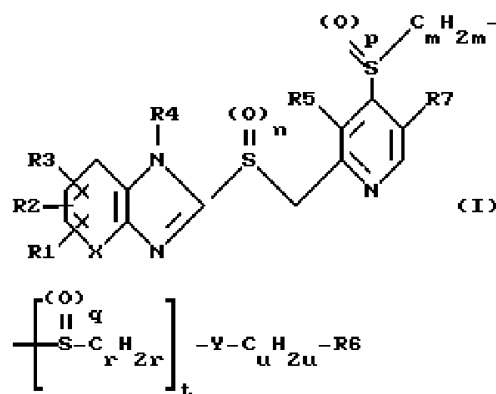
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 97100641/04, 09.06.1995
(24) Дата начала действия патента: 09.06.1995
(30) Приоритет: 10.06.1994 СН 1845/94-6
(46) Дата публикации: 10.10.1999
(56) Ссылки: SU 795476, 1981. WO 93/24480 A1, 1993. EP 567643 A1, 1993.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 10.01.97
(86) Заявка РСТ: EP 95/02237 (09.06.95)
(87) Публикация РСТ: WO 95/34554 (21.12.95)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, Малый Златоустинский пер., д.10, кв.15, "Евромаркпат", Веселицкой И.А.

(71) Заявитель:
Бык Гульден Ломберг Хемише Фабрик ГмбХ (DE)
(72) Изобретатель: Бернхард Коль (DE), Герхард Грундлер (DE), Йорг Зенн-Бильфингер (DE), Гуидо Ханауер (DE), Вольфганг-Александр Зимон (DE), Петер Циммерманн (DE), Вольфганг Опферкух (DE)
(73) Патентообладатель:
Бык Гульден Ломберг Хемише Фабрик ГмбХ (DE)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ АРИЛАЛКИЛТИОАЛКИЛТИОПИРИДИНЫ ДЛЯ БОРЬБЫ С БАКТЕРИЯМИ HELICOBACTER**

(57) Реферат:
Замещенные арилалкилтиоалкилтиопиридины формулы I, где X - CH или N; Y - S, SO, SO₂, O, NH или N-C₁₋₄алкил, R₁ - H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси или галоген; R₂ - H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галоген, CF₃ (другие обозначения см. в п. 1 формулы), обладают антибактериальным действием в отношении бактерий *Helicobacter*. 11 з.п. ф-лы, 20 табл.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 286** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 401/12**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

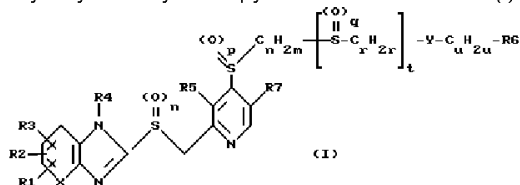
(21), (22) Application: 97100641/04, 09.06.1995
 (24) Effective date for property rights: 09.06.1995
 (30) Priority: 10.06.1994 CH 1845/94-6
 (46) Date of publication: 10.10.1999
 (85) Commencement of national phase: 10.01.97
 (86) PCT application:
EP 95/02237 (09.06.95)
 (87) PCT publication:
WO 95/34554 (21.12.95)
 (98) Mail address:
101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.,
d.10, kv.15, "Evromarkpat", Veselitskoj I.A.

(71) Applicant:
Byk Gul'den Lomberg Khemishe Fabrik GmbH
(DE)
 (72) Inventor: Bernkhard Kol' (DE),
Gerhard Grundler (DE), Jorg Zenn-Bilfinger
(DE), Guido Khanauer
(DE), Vol'fgang-Aleksander Zimon (DE), Peter
Tsimmermann (DE), Vol'fgang Opferkuch (DE)
 (73) Proprietor:
Byk Gul'den Lomberg Khemishe Fabrik GmbH
(DE)

(54) **SUBSTITUTED ARYLALKYLTHIOALKYLTHIOPYRIDINES USED FOR CONTROL OF BACTERIUM
HELICOBACTER**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
invention relates to the substituted
arylalkylthioalkylthio- pyridines of the formula (I)



where X is CH or N; Y is S, SO, SO₂, O, NH or
N-C₁₋₄-alkyl; R₁ is H, C₁₋₄-alkyl,
C₁₋₄-alkoxy-group or halogen atom; R₂ is H,
C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-group, halogen atom,
CF₃ (other values are given in p. 1 of the
invention claim) that show an antibacterial
effect with respect to bacterium
Helicobacter. EFFECT: an antibacterial
activity of compounds. 12 cl, 20 tbl, 24 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям, предназначенным для применения в фармацевтической промышленности в качестве действующих веществ при изготовлении лекарственных средств.

Известный уровень техники

В европейской патентной заявке 150586 описываются 2-(пиридилметилтио-, соответственно -сульфинил)бензимидазолы, которые в пиридиновом фрагменте молекулы в положении 4 могут быть замещены, в частности, на алкилтио- или арилтиорадикалы. Описанные соединения обладают, как указано в публикации, продолжительным ингибирующим действием в отношении секреции кислоты желудочного сока.

В международной заявке WO 89/03830 описаны эти же, равно как и другие сходные по их структуре соединения, пригодные, как полагают, для лечения остеопороза.

В международной заявке WO 92/12976 описываются замещенные определенным образом 2-(пиридилметилтио-, соответственно -сульфинил)бензимидазолы, которым приписывают эффективность по отношению к бактериям *Helicobacter* и которые, как полагают, пригодны для предупреждения и лечения целого ряда заболеваний желудка.

В международной заявке WO 93/24480 описываются другие, замещенные определенным образом 2-(пиридилметилтио-, соответственно -сульфинил)бензимидазолы, которые, как полагают, также эффективны против бактерий *Helicobacter*.

Описание изобретения

Предметом настоящего изобретения являются соединения формулы I (см. в конце описания), где

X означает CH или N,

Y означает S, SO, SO₂, O, NH или N-C₁-C₄алкил,

R1 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или галоген,

R2 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, галоген, трифторметил, полностью либо преимущественно замещенный на фтор C₁-C₄алкокси, хлордифторметокси, 2-хлор-1,1,2-трифторэтокси или совместно с R3 при необходимости полностью либо частично замещенный на фтор C₁-C₂алкилендиокси или хлортрифторэтилендиокси,

R3 означает водород, полностью либо преимущественно замещенный на фтор C₁-C₄алкокси, хлордифторметокси, 2-хлор-1,1,2-трифторэтокси или совместно с R2 при необходимости полностью либо частично замещенный на фтор C₁-C₂алкилендиокси или хлортрифторэтилендиокси,

R4 означает водород, C₁-C₄алкил, замещенный на R14 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₂-C₄алкилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил, N(R15)R16-C₁-C₄алкилкарбонил, ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или C₁-C₄алкилсульфонил,

R5 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

R6 означает моно- либо ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или -тиокарбамоил, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидин, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтилен, N-2-

пропинил-N'-цианамидин, аминсульфониламидино или замещенный на R8 и R9 цикл или бицикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, тиазолин, изотиазол, имидазол, имидазолин, пиразол, триазол, тетразол, тиадазол, тиадазол-1-оксид, оксадазол, пиридин, пиридин-N-оксид, пиримидин, триазин, пиридон, бензимидазол, имидазопиридин, бензтиазол и бензоксазол,

R7 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид, C₁-C₄алкокси, галоген, нитро, гуанидино, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил, замещенный на R10 C₁-C₄алкил или -N(R11)R12,

R9 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид, C₁-C₄алкокси, фтор или трифторметил,

R10 означает гидроксид, C₁-C₄алкокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем

R11 означает водород, C₁-C₄алкил или -CO-R13 и

R12 означает водород или C₁-C₄алкил или же

R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

R13 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

R14 означает гидроксид, C₁-C₄алкокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R15)R16, причем

R15 означает C₁-C₄алкил и R16 означает C₁-C₄алкил или же

R15 и R16 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

m означает число в интервале от 2 до 7,

n означает число 0 или 1,

p означает число 0 или 1,

q означает число 0, 1 или 2,

г означает число в интервале от 2 до 7,

t означает число 0 или 1 и

и означает число в интервале от 0 до 7,

и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых Y означает S или SO и одновременно X означает CH, t

означает число 0, и означает число 0, R4 означает водород или C₁-C₄алкил и R6 представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл либо бицикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, тиазолин, изотиазол, имидазол, имидазолин, пиразол, триазол, тетразол, тиадазол, оксадазол, пиридин, пиридин-N-оксид, пиримидин и бензимидазол, а также за исключением таких соединений формулы I, в которых Y означает NH или N-C₁-C₄алкил и одновременно t означает число 0 и R5 означает водород или

C₁-C₄алкил.

C₁-C₄алкил представляет собой прямоцепочечные либо разветвленные алкильные радикалы с 1-4 атомами углерода. В качестве примеров можно назвать такие радикалы, как бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пропил, изопропил, этил и метил.

C₁-C₄алкокси представляет собой радикал, содержащий наряду с атомом кислорода один из вышеуказанных C₁-C₄алкильных радикалов. В качестве примеров можно назвать такие радикалы, как метокси и этокси.

Галоген в контексте настоящего изобретения представляет собой бром, хлор и фтор.

В качестве полностью либо преимущественно замещенного на фтор C₁-C₄алкокси можно назвать, например, 1,2,2-трифторэтокси, 2,2,3,3,3-пентафторпропокси, перфторэтокси и прежде всего 1,1,2,2-тетрафторэтокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и диформетокси.

В качестве необязательно полностью либо частично замещенного на фтор C₁-C₂алкилендиокси можно назвать, например, метилендиокси (-O-CH₂-O-), этилендиокси (-O-CH₂-CH₂-O-), 1,1-дифторэтилендиокси (-O-CF₂-CH₂-O-), 1,1,2,2-тетрафторэтилендиокси (-O-CF₂-CF₂-O-) и прежде всего диформетилендиокси (-O-CF₂-O-) и 1,1,2-трифторэтилендиокси (-O-CF₂-CHF-O-).

Если R₂ и R₃ оба вместе означают необязательно полностью либо частично замещенный на фтор C₁-C₂алкилендиокси или хлортрифторэтилендиокси, то заместители R₂ и R₃ в соседнем положении, предпочтительно в положениях 5 и 6, связаны по бензойному фрагменту бензимидазольного кольца.

В качестве примеров замещенных на R₁₄ C₁-C₄алкильных радикалов можно назвать такие, как 2-метоксикарбонилэтил, 2-этоксикарбонилэтил, метоксикарбонилметил, карбоксиметил, 2-гидроксиэтил, метоксиметил, 2-метоксиэтил, диметиламинометил и 2-диметиламиноэтил.

C₁-C₄алкилкарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой один из вышеуказанных C₁-C₄алкильных радикалов. В качестве примера можно назвать ацетил.

C₂-C₄алкилкарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой C₂-C₄алкильный радикал, например, такой, как пропенил или бутенил. В качестве примера можно назвать акрилоил.

Галоген-C₁-C₄алкилкарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой галогензамещенный C₁-C₄алкильный радикал. В качестве примера можно назвать, γ-хлорбутирил.

N(R₁₅)R₁₆-C₁-C₄алкилкарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой замещенный на -N(R₁₅)R₁₆ C₁-C₄алкильный радикал. В качестве примера можно назвать

3-диметиламинопропионил.

Ди-C₁-C₄алкилкарбамоил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой ди-C₁-C₄алкиламинный радикал. Ди-C₁-C₄алкиламинный радикал является аминным радикалом, замещенным на два идентичных либо различных C₁-C₄алкильных радикала из числа указанных выше. В качестве примеров таких радикалов можно назвать диметиламино, диэтиламино и диизопропиламино. В качестве ди-C₁-C₄алкилкарбамоильных радикалов можно назвать, например, диметилкарбамоил и диэтилкарбамоил.

C₁-C₄алкилсульфонил представляет собой радикал, содержащий наряду с сульфонильной группой (-SO₂-) один из вышеуказанных C₁-C₄алкильных радикалов. В качестве примера можно назвать метилсульфонил.

Моно- или ди-C₁-C₄алкилкарбамоильные радикалы представляют собой карбамоильные радикалы (-CO-NH₂), замещенные на один или два идентичных либо различных C₁-C₄алкильных радикала из числа указанных выше. В качестве примеров таких радикалов можно назвать метилкарбамоил, изопропилкарбамоил и диметилкарбамоил.

Моно- или ди-C₁-C₄алкилтиокарбамоильные радикалы представляют собой тиокарбамоильные радикалы (-CS-NH₂), замещенные на один или два идентичных либо различных C₁-C₄алкильных радикала из числа указанных выше. В качестве примеров таких радикалов можно назвать метилтиокарбамоил, изопропилтиокарбамоил и диметилтиокарбамоил.

В качестве N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидинового радикала можно назвать, например, прежде всего N-метил-N'-цианамидино [-C(=NCN)-NH-CH₃].

В качестве 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитрозэтиленового радикала можно назвать, например, прежде всего 1-N-метиламино-2-нитрозэтилен [-C(NHCH₃)=CHNO₂].

В качестве примеров радикалов -Y-C_uH_{2u}-R₆, где R₆ означает N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидино, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтил или N-2-пропинил-N'-цианамидино, можно назвать прежде всего таковые, в которых Y имеет значение NH и u означает число 0. В этой связи в качестве радикала -Y-C_uH_{2u}-R₆ особо можно назвать радикалы -NH-C(=NCN)NH-CH₃, -NH-C(NHCH₃)=CHNO₂ и -NH-C(=NCN)NH-CH₂=CH.

Группа C_uH_{2u} предпочтительно связана по атому углерода соответствующего цикла или бицикла R₆, вследствие чего в качестве радикалов R₆ (в случае, если R₆ представляет собой цикл либо бицикл) можно назвать, например, следующие: фенил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 3-пирролил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 3-изотиазолил, 2-имидазолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,5-тиадиазол-4-ил, 1,2,5-тиадиазол-4-ил-1-оксид,

1,2,4-триазол-3-ил, тетразол-5-ил,
1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил,
1,2,5-тиадиазол-4-ил,
1,2,5-тиадиазол-4-ил-1-оксид,
1,3,4-оксадиазол-2-ил, 2-пиридил, 4-пиридил,
2-пиримидинил, 1,3,4-триазин-2-ил,
2-бензимидазолил, 2-имидазопиридил,
2-бензтиазолил и 2-бензоксазолил.

C₁-C₄алкоксикарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой один из указанных выше C₁-C₄алкоксильных радикалов.

В качестве примеров таковых можно назвать метоксикарбонил и этоксикарбонил.

Заместители R₈ и R₉ в циклах, соответственно бициклах R₆ могут быть связаны в любом возможном положении. В качестве примеров замещенных на R₈ и R₉ радикалов R₆ можно назвать следующие: 4-метилфенил, 3-диметиламинометилфенил, 3-пиперидинометилфенил, 3-карбоксиметилфенил, 2-диметиламинометил-5-метил-3-фурил, 1-метилпиррол-3-ил, 4,5-диметиллоксазол-2-ил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил, 4,5-диметилтиазол-2-ил, 4-метил-5-карбоксиметилтиазол-2-ил, 1-метилимидазол-2-ил, 1-метилпиразол-3-ил, 1-(2-диметиламиноэтил)пиразол-3-ил, 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1-метил-1,2,3-триазол-4-ил, 1-метил-1,2,4-триазол-3-ил, 1-(2-диметиламиноэтил)-1,2,3-триазол-4-ил, 1-метилтетразол-5-ил, 1-(2-диметиламиноэтил)тетразол-5-ил, 1-карбоксиметилтетразол-5-ил, 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1-(2-гидроксиэтил)тетразол-5-ил, 2-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 3-амино-1,2,4-триазол-5-ил, 4-метил-5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-ил и 4-аминопиримидин-2-ил.

В качестве радикалов -C_mH_{2m}-, -C_rH_{2r}- и -C_uH_{2u}- могут рассматриваться прямоцепочечные или разветвленные радикалы. В качестве таковых можно назвать, например, гептилен, изогептилен-(2-метилгексил), гексил, изогексил-(2-метилпентил), неогексил-(2,2-диметилбутил), пентил, изопентил-(3-метилбутил), неопентил-(2,2-диметилпропил), бутилен, изо-бутилен, втор-бутилен, трет-бутилен, пропилен, изопропилен, этилен и (для -C_uH_{2u}) метилен.

В качестве радикалов -C_mH_{2m} - следует назвать предпочтительно этиленовый (-CH₂CH₂-), бутиленовый (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и прежде всего пропиленовый (-CH₂CH₂CH₂-) радикалы.

В качестве радикалов -C_rB_{2r} - следует назвать предпочтительно этиленовый, пропиленовый и бутиленовый радикалы.

В качестве радикалов -C_uH_{2u} - следует назвать предпочтительно метиленовый, этиленовый и пропиленовый радикалы. В другом предпочтительном варианте выполнения t представляет собой число 0, вследствие чего обозначение C_uH_{2u} отсутствует или представлено в виде прямой связи, а радикал R₆ непосредственно связан с группой Y.

В другом предпочтительном варианте выполнения t представляет собой число 0, вследствие чего обозначение S(=O)_q-C_rH_{2r} отсутствует или представлено в виде прямой связи, а группа Y непосредственно связана с группой C_mH_{2m}.

В качестве примеров радикалов, связанных в положении 4 в пиридиновом кольце с группой S(=O)_p, можно назвать следующие: фенилтиопентил, фенилтиоэтил, фенилтиопропил, фенилтиобутил, 4-метилфенилтиоэтил, 4-метилфенилтиопропил, 3-диметиламинометилфенилтиоэтил, 3-диметиламинометилфенилтиопропил, 3-пиперидинометилфенилтиоэтил, 3-пиперидинометилфенилтиопропил, 3-пиперидинометилфенилтиобутил, 1-метилпиррол-3-тиоэтил, 4,5-диметиллоксазол-2-тиопропил, 3,5-диметилизоксазол-5-тиоэтил, 3,5-диметилизоксазол-5-тиопропил, тиазол-2-тиоэтил, тиазол-2-тиопропил, тиазол-2-тиобутил, 4-метил-5-карбоксиметилтиазол-2-тиопропил, 1-метилимидазол-2-тиоэтил, 1-метилимидазол-2-тиопропил, 1-метиимидазол-2-тиобутил, имидазол-2-тиоэтил, имидазол-2-тиопропил, пиразол-3-тиопропил, 1-(2-диметиламиноэтил)пиразол-2-тиоэтил, 1,3,4-оксадиазол-2-тиоэтил, 1,3,4-оксадиазол-2-тиопропил, 1,2,3-триазол-4-тиоэтил, 1,2,3-триазол-4-тиопропил, 1,2,3-триазол-4-тиобутил, 1-метил-1,2,3-триазол-4-тиоэтил, 1-метил-1,2,3-триазол-4-тиопропил, 1,2,4-триазол-3-тиоэтил, 1,2,4-триазол-3-тиопропил, 3-амино-1,2,4-триазол-5-тиоэтил, 3-амино-1,2,4-триазол-5-тиопропил, 4-метил-5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-тиоэтил, 4-метил-5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-тиопропил, 1-метил-1,2,4-триазол-3-тиоэтил, 1-метил-1,2,4-триазол-3-тиопропил, 1-метил-1,2,4-триазол-3-тиобутил, тетразол-5-тиоэтил, тетразол-5-тиопропил, тетразол-5-тиобутил, 1-метилтетразол-5-тиоэтил, 1-метилтетразол-5-тиопропил, 1-метилтетразол-5-тиобутил, 1-(2-диметиламиноэтил)тетразол-5-тиоэтил, 1-(2-диметиламиноэтил)тетразол-5-тиопропил, 1-(2-гидроксиэтил)тетразол-5-тиоэтил, 1-(2-гидроксиэтил)тетразол-5-тиопропил, 1,3,4-тиадиазол-2-тиоэтил, 1,3,4-тиадиазол-2-тиопропил, 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиоэтил, 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиопропил, 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиобутил, 5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-тиоэтил, 5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-тиопропил, 1,2,3-тиадиазол-4-тиоэтил, 1,2,3-тиадиазол-4-тиопропил, 1-карбоксиметилтетразол-5-тиоэтил, 1-карбоксиметилтетразол-5-тиопропил, 2-пиридилтиоэтил, 2-пиридилтиопропил, 2-пиридилтиобутил, 4-пиридилтиоэтил, 4-пиридилтиопропил, 4-пиридилтиобутил, 2-пиримидинтиоэтил, 2-пиримидинтиопропил, 2-пиримидинтиобутил, 4-аминопиримидин-2-тиоэтил, 4-аминопиримидин-2-тиопропил,

2-бензимидазолтиоэтил,
2-бензимидазолтиопропил,
4-метилтиазол-5-этилтиопропил,
2-гуанидинотиазол-4-метилтиопропил,
фурил-2-метилтиопропил,
5-диметиламинометилфурил-2-метилтиопропил,
имидазопиридин-2-тиопропил,
бензоксазол-2-тиопропил,
бензтиазол-2-тиопропил,
4-метил-фенилметилтиопропил,
диметилкарбамоилтиопропил,
диметилтиокарбамоилтиопропил,
N-метил-N'-цианамидинотиопропил,
феноксипропил, феноксипропил,
4-метилтиазол-5-этилтиоэтил,
2-гуанидинотиазол-4-метилтиоэтил,
фурил-2-метилтиоэтил,
5-диметиламинометилфурил-2-метилтиоэтил,
имидазопиридин-2-тиоэтил,
бензоксазол-2-тиоэтил, бензтиазол-2-тиоэтил,
4-метилфенилметилтиоэтил,
диметилкарбамоилтиоэтил,
диметилтиокарбамоилтиоэтил,
N-метил-N'-цианамидинотиоэтил,
4-метилтиазол-5-этилтиобутил,
2-гуанидинотиазол-4-метилтиобутил,
фурил-2-метилтиобутил,
5-диметиламинометилфурил-2-метил-тиобутил,
имидазопиридин-2-тиобутил,
бензоксазол-2-тиобутил,
бензтиазол-2-тиобутил,
4-метилфенилметилтиобутил,
диметилкарбамоилтиобутил,
диметилтиокарбамоилтиобутил,
N-метил-N'-цианамидинотиобутил,
4-метилтиазол-5-тиоэтил,
4-метилтиазол-5-тиопропил,
4-метилтиазол-5-тиобутил,
1-метоксикарбонилметилтетразол-5-тиоэтил,
1-метоксикарбонилметилтетразол-5-тиопропил,
1-метоксикарбонилметилтетразол-5-тиобутил,
тиенил-2-метилтиоэтил,
тиенил-2-метилтиопропил,
тиенил-2-метилтиобутил,
тиенил-2-этилтиоэтил,
тиенил-2-этилтиопропил,
тиенил-2-этилтиобутил,
5-хлортиенил-2-метилтиоэтил,
5-хлортиенил-2-метилтиопропил,
5-хлортиенил-2-метилтиобутил,
4-пиридилметилтиоэтил,
4-пиридилметилтиопропил,
4-пиридилметилтиобутил,
2-пиридилметилтиоэтил,
2-пиридилметилтиопропил,
2-пиридилметилтиобутил,
2-пиридинилэтилтиоэтил,
2-пиридинилэтилтиопропил,
2-пиридинилэтилтиобутил,
3-диметиламинометилфенилметилтиоэтил,
3-диметиламинометилфенилметилтиопропил,
3-диметиламинометилфенилметилтиобутил,
2-бензимидазолметилтиоэтил,
2-бензимидазолметилтиобутил,
5-нитроимидазол-1-этилтиоэтил,
5-нитроимидазол-1-этилтиопропил,
5-нитроимидазол-1-этилтиобутил,
2-метил-5-нитроимидазол-1-этилтиоэтил,
2-метил-5-нитроимидазол-1-этилтиопропил,
2-метил-5-нитроимидазол-1-этилтиобутил,
5-нитроимидазол-1-пропилтиоэтил,
5-нитроимидазол-1-пропилтиопропил,
5-нитроимидазол-1-пропилтиобутил,
2-метил-5-нитроимидазол-1-пропилтиоэтил,

2-метил-5-нитроимидазол-1-пропилтиопропил,
2-метил-5-нитроимидазол-1-пропилтиобутил.

К солям соединений формулы I, в которых n означает число 0, можно отнести все кислотно-аддитивные соли. Среди таковых следует называть прежде всего фармакологически приемлемые соли неорганических и органических кислот, обычно применяемых в галенике. Фармакологически неприемлемые соли, образующиеся в качестве первоначальных продуктов при осуществлении способа, например, при получении соединений согласно изобретению в промышленном масштабе, с помощью методов, известных специалисту в данной области техники, могут переводиться в фармакологически приемлемые соли. В качестве таковых пригодны водорастворимые и водонерастворимые кислотно-аддитивные соли с такими кислотами, как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, D-глюконовая кислота, бензойная кислота, 2-(4-гидроксibenzoил) бензойная кислота, масляная кислота, сульфосалициловая кислота, малеиновая кислота, лауриновая кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, эмбоновая кислота, стеариновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или 3-гидрокси-2-нафтойная кислота, причем при получении солей - в зависимости от того, используют ли одно- или многоосновную кислоту, и от того, какую соль требуется получить, - кислоты применяют в эквимолярном или несколько в другом количественном соотношении.

В качестве солей соединений формулы I, в которых n означает число 1, и/или соединений с карбоксильным радикалом могут рассматриваться также соли с основаниями. В качестве примеров таких основных солей можно назвать соли лития, натрия, калия, кальция, алюминия, магния, титана, аммония, меллума или гуанидиния, причем и в этих случаях при получении солей применяют основания в эквимолярном или несколько в другом количественном соотношении.

Одной из модификаций изобретения являются соединения формулы I, в которых X имеет значение CH.

Другой модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых X имеет значение N.

Еще одной модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых t означает число 1.

Другой модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых u означает число в интервале от 1 до 7.

Еще одной модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых Y имеет значение O (кислород).

Одной из модификаций изобретения являются далее соединения формулы I, в которых X имеет значение CH, Y имеет значение S, t означает число 0 и u означает число в интервале от 1 до 7.

Другой модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых X имеет значение CH, Y имеет значение S, t

означает число 0, и означает число 0 и R4 представляет собой замещенный на R14 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₁-C₄алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил, N(R15)R16-C₁-C₄алкилкарбонил, ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или C₁-C₄алкилсульфонил.

Еще одной модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых Y имеет значение S, t означает число 0, и означает число 0 и R6 представляет собой радикал из числа следующих: моно- либо ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или -тиокарбамоил, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидино, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтил, N-2-пропинил-N'-цианамидино, аминосульфониламидино или замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей тиадиазол-1-оксид, триазин, пиридон, имидазопиридин, бензтиазол и бензоксазол.

Другой модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых Y означает NH или N-C₁-C₄алкил, t означает число 0 и R5 означает C₁-C₄алкокси.

Среди соединений формулы I следует выделить таковые, в которых

X означает CH или N,

Y означает S, SO₂, O или N-C₁-C₄алкил,

R1 означает водород, C₁-C₄алкокси или галоген, R2 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или галоген,

R3 означает водород,

R4 означает водород, замещенный на R14 C₁-C₄алкил, N(R15)R16-C₁-C₄алкилкарбонил или C₁-C₄алкилсульфонил,

R5 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

R6 представляет собой моно- либо ди-C₁-C₄алкилтиокарбамоил, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидино, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтилен, N-2-пропинил-N'-цианамидино или замещенный на R8 и R9 цикл либо бицикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, оксазол, изоксазол, тиазол, тиазолин, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, тиадиазол-1-оксид, оксадиазол, пиридин, пиримидин, триазин, пиридон, бензимидазол, имидазопиридин, бензтиазол и бензоксазол,

R7 означает водород или C₁-C₄алкил,

R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид, нитро, гуанидино, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или замещенный на R10 C₁-C₄алкил,

R9 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид, C₁-C₄алкокси или фтор,

R10 означает гидроксид, C₁-C₄алкокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем

R11 означает C₁-C₄алкил или -CO-R13 и

R12 означает C₁-C₄алкил или же

R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

R13 означает C₁-C₄алкил,

R14 означает гидроксид,

C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R15)R16, причем

R15 означает C₁-C₄алкил и

R16 означает C₁-C₄алкил или же

R15 и R16 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

m означает число в интервале от 2 до 4,

n означает число 0 или 1,

p означает число 0,

q означает число 0 или 2,

r означает число в интервале от 2 до 4,

t означает число 0 или 1 и

и их соли, за исключением таких

соединений формулы I, в которых Y означает S и одновременно X означает CH, t означает число 0, и означает число 0, R4 означает водород и R6 представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл либо бицикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, оксазол, изоксазол, тиазол, тиазолин, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, оксадиазол, пиридин, пиримидин и бензимидазол, а также за исключением таких соединений формулы I, в которых Y означает N-C₁-C₄алкил и одновременно t означает число 0 и R5 означает водород или C₁-C₄алкил.

Особенно следует выделить такие соединения формулы I, в которых

X означает CH или N,

Y означает S или SO₂,

R1 означает водород, C₁-C₄алкокси или фтор,

R2 означает водород, C₁-C₄алкил или фтор,

R3 означает водород,

R4 означает водород, замещенный на R14 C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкилсульфонил,

R5 означает водород или C₁-C₄алкил,

R6 представляет собой

ди-C₁-C₄алкилтиокарбамоил, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидино или замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, тиадиазол, пиридин, пиримидин и триазин,

R7 означает водород или C₁-C₄алкил,

R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид, нитро, гуанидино, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или замещенный на R10 C₁-C₄алкил,

R9 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид или фтор,

R10 означает гидроксид, гидроксид, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем

R11 означает C₁-C₄алкил и

R12 означает C₁-C₄алкил или же

R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

R14 означает C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R15)R16, причем

R15 означает C₁-C₄алкил и

R16 означает C₁-C₄алкил или же

R15 и R16 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый

радикал,
 m означает число в интервале от 2 до 4,
 n означает число 0,
 p означает число 0,
 t означает число 0 и
 u означает число в интервале от 0 до 3,
 и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых Y означает S и одновременно X означает CH, u означает число 0, R4 означает водород и R6 представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, тиadiaзол, пиридин и пиримидин.

К предпочтительным соединениям формулы I относятся таковые, в которых X означает CH или N,
 Y означает S или SO₂,
 R1 означает водород, C₁-C₄алкокси или фтор,
 R2 означает водород или фтор,
 R3 означает водород,
 R4 означает водород,
 R5 означает C₁-C₄алкил,
 R6 представляет собой

ди-C₁-C₄алкилтиокарбамоил или замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, тиadiaзол, пиридин и пиримидин,
 R7 означает водород,
 R8 означает водород, нитро, C₁-C₄алкоксикарбонил или замещенный на R10 C₁-C₂алкил,
 R9 означает водород или C₁-C₄алкил,
 R10 означает C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем
 R11 означает C₁-C₄алкил и
 R12 означает C₁-C₄алкил или же

R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,
 m означает число 2 или 3,
 n означает число 0,
 p означает число 0,
 t означает число 0 и
 u означает число в интервале от 1 до 3, и их соли.
 Модификацией предпочтительных соединений являются таковые, в которых X имеет значение CH.
 Другой модификацией предпочтительных соединений являются таковые, в которых X имеет значение N.
 Еще одной модификацией предпочтительных соединений являются таковые, в которых Y имеет значение S.
 Другой модификацией предпочтительных соединений являются те из них, в которых R1 и R2 означают водород.
 Еще одной модификацией предпочтительных соединений являются те из них, в которых u означает число 1.
 Другой модификацией предпочтительных соединений являются таковые, в которых u означает число 2.
 Еще одной модификацией предпочтительных соединений являются таковые, в которых m означает число 2.
 Другой модификацией предпочтительных соединений являются те из них, в которых m означает число 3.

К особенно предпочтительным соединениям формулы I относятся таковые, в которых

X означает CH или N,

Y означает S,

R1 означает водород,

R2 означает водород,

R3 означает водород,

R4 означает водород,

R5 означает C₁-C₄алкил,

R6 представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, тиadiaзол, пиридин и пиримидин,

R7 означает водород,

R8 означает нитро,

R9 означает водород или C₁-C₄алкил,

m означает число 2 или 3,

n означает число 0,

p означает число 0,

t означает число 0,

u означает число в интервале от 1 до 3, и их соли.

К наиболее предпочтительным соединениям формулы I относятся те из них, в которых

X означает CH или N,

Y означает S,

R1 означает водород,

R2 означает водород,

R3 означает водород,

R4 означает водород,

R5 означает C₁-C₄алкил,

R6 представляет собой замещенный на R8 и R9 имидазол,

R7 означает водород,

R8 означает нитро,

R9 означает водород или C₁-C₄алкил,

m означает число 2 или 3,

n означает число 0,

p означает число 0,

t означает число 0,

u означает число в интервале от 1 до 3, и их соли.

Примеры соединений согласно изобретению представлены в таблицах 1-19. К этим примерам относятся также соли соединений, указанных в таблицах.

Другим предметом изобретения является способ получения соединений формулы I и их солей.

Способ отличается тем, что

а) меркаптобензимидазолы формулы II (см. в конце описания), где X, R1, R2, R3 и R4 имеют вышеуказанные значения, подвергают взаимодействию с производными пиколина формулы III (см. в конце описания), где R5, R6, R7, Y, m, p, q, r, t и u имеют вышеуказанные значения, а A представляет собой соответствующую уходящую группу, или что

б) соединения формулы IV (см. в конце описания), где X, R1, R2, R3, R4, R5, R7, m, g и t имеют вышеуказанные значения, n, p и g означают число 0, а A представляет собой соответствующую уходящую группу, подвергают взаимодействию с соединениями R₆-C_uH_{2u}-YH (где Y означает S, O, NH или N-C₁-C₄алкил), или что

в) соединения формулы V (см. в конце описания), где X, R1, R2, R3, R4, R5, R7 и n имеют вышеуказанные значения и Hal означает атом галогена, подвергают

взаимодействию с тиолами формулы VI (см. в конце описания), где R6, Y, m, q, r, t и u имеют вышеуказанные значения, или что

г) бензимидазолы формулы VII (см. в конце описания), где R1, R2, R3, R4 и X имеют вышеуказанные значения, а A представляет собой соответствующую уходящую группу, подвергают взаимодействию с пиридинами формулы VIII (см. в конце описания), где R5, R6, R7, Y, m, p, q, r, t и u имеют вышеуказанные значения,

и что (в случае, если соединения формулы I, где n равно 1, соответственно р равно 1 и/или q равно 1 или 2, и/или Y означает SO, соответственно SO₂, являются требуемыми конечными продуктами) затем полученные соединения, где n равно 0 и/или р равно 0, и/или q равно 0, и/или Y означает S, окисляют, и/или что полученные соединения при необходимости переводят затем в соли и/или что полученные соли при необходимости переводят в завершение в свободные соединения.

При проведении описанных выше обменных реакций исходные соединения могут применяться как таковые либо при необходимости в виде их солей.

В качестве соответствующих уходящих групп A можно назвать, например, атомы галогена, прежде всего атом хлора, или активированные путем этерификации (например, взаимодействием с пара-толуолсульфоновой кислотой) гидроксильные группы.

Взаимодействие соединений формулы II с соединениями формулы III осуществляют в соответствующих, предпочтительно полярных, протонных либо апротонных растворителях (таких, как метанол, этанол, изопропанол, диметилсульфоксид, ацетон, диметилформамид или ацетонитрил) с добавками воды или в безводных условиях. Реакцию проводят, например, в присутствии акцептора протонов. В качестве таковых пригодны гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат калия, или третичные амины, такие как пиридин, триэтиламин или этилдиизопропиламин. В качестве альтернативы возможно также осуществление реакции без использования акцептора протонов, причем - в зависимости от вида исходных соединений - при необходимости можно сначала проводить отделение кислотнo-аддитивных солей в особенно чистой форме. Температура реакции может находиться в диапазоне от 0 °C до 150 °C, причем в присутствии акцепторов протонов предпочтительны температуры в интервале от 20 °C до 80 °C, а без акцепторов протонов - в интервале от 60 °C до 120 °C, прежде всего предпочтительна температура кипения используемых растворителей. Время реакции составляет от 0,5 до 30 часов.

Взаимодействие соединений формулы IV с соединениями R6-C₄H_{2u}-YH осуществляют по аналогичной методике, которую применяют при проведении взаимодействия соединений формулы II с соединениями формулы III.

Взаимодействие соединений формулы V с тиолами формулы VI осуществляют по методике, известной специалисту в данной области техники для получения сульфидов из

тиолов и галогенированных ароматических углеводородов. Предпочтительным атомом галогена Hal является атом хлора.

Взаимодействие соединений формулы VII с соединениями формулы VIII осуществляют в принципе по аналогичной методике, применяемой при взаимодействии соединений формулы II с соединениями формулы III.

Окисление сульфидов до сульфоксидов, соответственно до сульфонов осуществляют в условиях, известных специалисту в данной области техники, при проведении окисления сульфидов до сульфоксидов, соответственно до сульфонов [см., например, J.Drabowicz и M.Mikolajczyk, Organic preparations and procedures int. 14(1-2), 45-89 (1982) или E.Block и S.Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, часть 1, стр.539-608, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980]. В качестве окислителей могут рассматриваться все реагенты, используемые обычно для окисления сульфидов до сульфоксидов, соответственно до сульфонов, прежде всего надкислоты, как, например, перуксусная кислота, трифторперуксусная кислота, 3,5-динитропербензойная кислота, пермалеиновая кислота, монопероксифталат магния или предпочтительно мета-хлорпербензойная кислота.

Температура реакции (в зависимости от реакционной способности окислителя и степени разбавления) находится в интервале от -70 °C до температуры кипения используемого растворителя, предпочтительно, однако, в интервале от -30 °C до +20 °C. Предпочтительным оказалось также окисление галогенами, соответственно гипогалогенитами (например, водным раствором гипохлорита натрия), которое целесообразно проводить в диапазоне температур от 0 °C до 50 °C. Реакцию целесообразно осуществлять в инертных растворителях, например в ароматических или хлорированных углеводородах, таких как бензол, толуол, дихлорметан или хлороформ, предпочтительно в сложных или простых эфирах, таких как этиловый эфир уксусной кислоты, изопропиловый эфир уксусной кислоты или диоксан, либо в спиртах, предпочтительно изопропанол.

Предлагаемые согласно изобретению сульфоксиды представляют собой оптически активные соединения. В зависимости от типа заместителей в молекуле могут иметься также другие центры хиральности. Изобретение включает поэтому как энантиомеры и диастереомеры, так и их смеси и рацематы. Энантиомеры могут быть выделены по известной методике (например, получением и разделением соответствующих диастереоизомерных соединений) (см., например, международную заявку WO 92/08716).

Соединения формулы II известны, например, из международной заявки WO 86/02646, европейских патентных заявок EP 134400 или EP 127763. Соединения формулы III, где р равно 0, соответственно q равно 0, могут быть получены по методике, описанной, в частности, в нижеследующих примерах.

Для соединений формулы III, где р равно

1, соответственно q равно 1 или 2, соответственно Y означает SO или SO₂, соответствующие 2-гидроксиметил-4-меркаптозамещенные пиридины окисляют, например, мета-хлорпербензойной кислотой и затем хлорируют, например, тионилхлоридом. Обменная реакция с 2-меркаптобензимидазолами приводит к получению соединений формулы I, в которых p равно 1, соответственно q равно 1 или 2, соответственно Y означает SO или SO₂.

В зависимости от типа заместителя R₆ сульфоксиды, соответственно сульфоны получают также при окислении до сульфоксидов с n, равным 1. В остальных случаях соответствующие сульфиды, соответственно сульфоксиды или сульфоны могут быть получены за счет выбора пригодных для этой цели исходных соединений или применения селективных окислителей.

Необходимые для получения соединений формулы III исходные соединения можно получать, например, из соответствующих галогенсодержащих соединений аналогично тому, как это описано в Journ. Med. Chem. 14 (1971) 349.

Соединения формул V, VI, VII и VIII также известны либо могут быть получены с помощью известных способов из известных исходных соединений по аналогичной методике. Так, например, соединения формулы V получают взаимодействием соединений формулы II с 4-галогенпиридинами, используемыми соответственно для получения соединений формулы III.

Нижеследующие примеры предназначены для более подробного пояснения изобретения, не ограничивая его объем. Соединения согласно изобретению, равно как и исходные соединения, могут быть получены по методике, аналогичной описанной в примерах.

Примеры

Конечные продукты

1. 2-{

[[3-метил-4-[(2-фенокси)этилтио]-2-пиридинил метил]тио]-1Н-бензимидазол

2-{

[[4-(2-хлорэтилтио)-3-метил-2-пиридинил метил] тιο]-1Н-бензимидазол (10 ммоль) перемешивают с фенолом (20 ммоль) и карбонатом калия (60 ммоль) в течение 24 ч при 100°C в ацетонитриле (25 мл). После фильтрации концентрируют, остаток растворяют в дихлорметане, промывают 0,1 Н едким натром, сушат над сульфатом магния, концентрируют и хроматографируют на силикагеле (ЭЭ/MeOH).

Из чистых фракций после кристаллизации из диизопропилового эфира получают указанное в заголовке соединение в виде бесцветных кристаллов; T_{пл} 72-73°C; выход: 64% от теории.

2.

2-[[[3-метил-4-[(4-фенокси)бутилтио]-2-пиридинил]метил]тио]-1Н-бензимидазол

По методике, описанной в примере 1, взаимодействием

2-[[[4-(4-хлорбутилтио)-3-метил-2-пиридинил метил] тιο]-1Н-бензимидазола с фенолом получают соединение, указанное в заголовке;

T_{пл} 122-123°C; выход: 69% от теории.

3. 2-{

[[3-метил-4-[5-(4-метилфенил)-1,4-дитаипент-1-ил] -2-пиридинил]

метил]тио]-1Н-бензимидазол

По методике, описанной в примере 1, взаимодействием

2-[[[4-(2-хлорэтилтио)-3-метил-2-пиридинил метил] тιο]-1Н-бензимидазола с

4-метилбензилмеркаптаном после

перекристаллизации из метанол-толуола получают соединение, указанное в заголовке; T_{пл} 129-130°C; выход: 55% от теории.

4.

2-[[[4-[3-диметилдитиокарбамоилпропилтио]-3-метил-2-пиридинил метил]

тио]-1Н-бензимидазол

По методике, описанной в примере 5, взаимодействием

2-[[[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил метил] тιο]-1Н-бензимидазола в этаноле

без добавления воды с Na-солью диметилкарбамидовой кислоты получают

указанное в заголовке соединение в виде бесцветных кристаллов; T_{пл} 115-117°C;

выход: 94% от теории.

5. 2-{

[[4-[(6-фуран-2-ил)-1,5-дитагекс-1-ил]-3-метил-2-пиридинил метил]тио]-1Н-бензимидазол

2-[[[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил метил]тио]-1Н-бензимидазол (3 ммоль)

перемешивают с 2-фурилметилтиолом (3,6 ммоль) и 1 Н едким натром (4 мл) в этаноле

(20 мл) в течение 20 ч с обратным холодильником. После выпаривания этанола

под вакуумом добавляют 20 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3x10 мл).

Объединенные органические фазы концентрируют и остаток хроматографируют

(ЭЭ/метанол/триэтиламин). После кристаллизации из

дихлорметан-диизопропилового эфира получают указанное в заголовке соединение в

виде порошка бежевого цвета; T_{пл} 113-116 °C; выход: 69% от теории.

6. Тригидрохлорид

2-[[[4-[6-(2-диметиламинофуран-5-ил)-1,5-дитагекс-1-ил]-3-метил-2-пиридинил]метил] тιο]-1Н-бензимидазола

По методике, описанной в примере 5, взаимодействием с

5-диметиламинометил-2-фурилметилтиолом получают свободное соединение, указанное в

заголовке, в виде масла. С помощью газообразной соляной кислоты указанное в

заголовке соединение можно осаждают из ацетона в виде гидрохлорида; T_{пл} 112°C

(разложение).

7. Тригидрохлорид

2-[[[3-метил-4-[7-(5-метилтиазол-4-ил)-1,5-дитагепт-1-ил]-2-пиридинил]метил]тио]-1Н-бензимидазола

По методике, описанной в примере 5, взаимодействием с

2-(5-метил-4-тиазолил)этилтиолом после осаждения с помощью концентрированной

соляной кислоты в ацетоне получают соединение, указанное в заголовке;

T_{пл} 159-162°C; выход: 83% от теории.

8. Тригидрохлорид 2-{

[[3-метил-4-[6-(2-гуанидинотиазол-4-ил)-1,5-дитагекс-1-ил]-2-пиридинил]метил] тιο]-1Н-бензимидазола

По методике, описанной в примере 5,

взаимодействием с 2-гуанидинотиазол-4-метилтиолом после осаждения с помощью эфирной соляной кислоты в ацетоне получают указанное в заголовке соединение в виде бесцветного, высокогигроскопического порошка; выход: 29% от теории; $T_{пл}$ 185°C (разложение).

9. 2-{
[[3-метил-4-{5-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,5-дитаипент-1-ил]
-2-пиридинил]метил]тио}-1Н-бензимидазол
2-[[[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио]-1Н- бензимидазол (1 ммоль) перемешивают с 2-меркапто-1Н-бензимидазолом (1,05 ммоль) и 1 Н едким натром (3 мл) в 10 мл этанола в течение 20 ч при 60°C, после чего разбавляют дополнительно 10 мл воды. Затем дают остыть, отфильтровывают от выпавшего твердого вещества, промывают смесью этанол-вода 1:1 и сушат под вакуумом при 50 °С. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде серого порошка; $T_{пл}$ 85-87°C; выход: 83% от теории.

10. 2-{
[[4-{(5-бензотиазол-2-ил)-1,5-дитаипент-1-ил]
-3-метил-2-пиридинил]метил]тио}-1Н-бензимидазол
По методике, описанной в примере 9, взаимодействием с 2-меркаптобензтиазолом получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 126-128°C; выход: 85% от теории.

11. 2-{
[[4-{(5-бензоксазол-2-ил)-1,5-дитаипент-1-ил]
-3-метил-2-пиридинил]метил]тио}-1Н-бензимидазол
По методике, описанной в примере 9, взаимодействием с 2-меркаптобензоксазолом получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 73-76°C; выход: 72% от теории.

12.
2-{[5-[2-{1Н-бензимидазол-2-илтиометил]
-3-метил-4-пиридинил]-1,5-дитаипент-1-ил]пиридин-3-карбоксилат натрия
2-{
[[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио}-1Н- бензимидазол, метиловый эфир 2-меркаптотикотиновой кислоты (1,2 эквивалента) и карбонат кальция (5 эквивалентов) в течение 20 ч нагревают в метаноле с обратным холодильником до кипения. После охлаждения фильтруют, концентрируют досуха, смешивают с водой, экстрагируют дихлорметаном и остаточный дихлорметан отгоняют из водной фазы. Выпавшее в осадок из водной фазы твердое вещество отсасывают, промывают водой и сушат. Таким путем получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 129-131°C; выход: 47% от теории.

13.
2-[[[4-[3-(2-карбоксифенилтио)пропилтио]-3-метил-2-пиридинил]метил]тио]-1Н-бензимидазол
По методике, описанной в примере 12, взаимодействием с 2-меркаптобензойной кислотой после добавления водной соляной кислоты к водной фазе получают указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бежевого цвета; $T_{пл}$ 142°C (разложение); выход: 57% от теории.

14. 2-{
[[3-метил-4-(3-(пиридин-4-илтио)пропилтио)-2-

пиридинил]метил]тио}-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин
2-{
[[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио}-1Н-имидазо [2,3-b] пиридин нагревают с 4-меркаптопиридином (1,3 эквивалента) и едким натром (2 эквивалента) в течение 24 ч в смеси этанол-вода 2:1. Затем разбавляют водой и дают остыть. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывают и сушат. Таким путем получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 69-72 °С; выход: 39% от теории.

15. 2-{
[[3-метил-4-(3-(1-метилтетразол-5-илтио)пропилтио)-2-пиридинил]метил]тио}-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин
По методике, описанной в примере 14, взаимодействием с 1-метил-2-меркаптотетразолом получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 56°C (разложение); выход: 78% от теории.

16.
2-[[[3-метил-4-(3-(пиримидин-2-илтио)пропилтио)-2-пиридинил]метил]тио]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин
По методике, описанной в примере 14, взаимодействием с 2-меркаптопиримидином получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 136°C (разложение); выход: 90% от теории.

17. Тригидрохлорид 2-{
[[4-[3-(1-(2-диметиламиноэтил)тетразол-5-илтио)пропилтио]-2-пиридинил]метил]тио]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина
По методике, описанной в примере 14, взаимодействием с 1-[(2-диметиламино)этил]-5-меркаптотетразолом получают свободное основание указанного в заголовке соединения в виде масла. Из этого продукта с помощью концентрированной соляной кислоты в ацетоне получают гидрохлорид, получая таким путем указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества; $T_{пл}$ 81-83°C; выход: 39% от теории.

18.
2-[[[4-[5-(N-циан-N'-метиламидино)-1,5-дитаипент-1-ил]-3-метил-2-пиридинил]метил]тио]-1Н-бензимидазол
По методике, описанной в примере 5, взаимодействием с Na-солью N-циан-N'-метилизотиомочевины в изопропанолe после добавления в реакционную смесь воды получают непосредственно указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества; $T_{пл}$ 136-138°C; выход: 79% от теории.

19. 2-{
4-[3-(5-хлортиофен-2-илметилтио)пропилтио]-3-метилпиридин-2-илметилтио]-1Н-бензимидазол
364 мг (1 ммоль)
2-[[[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио]-1Н-бензимидазола, 340 мг (1,4 ммоль) хлорида
5-хлор-2-тиофен-2-илметилизотиурония и 1,8 мл (3,5 ммоль) 2 Н NaOH кипятят в 10 мл этанола в течение 3 ч с обратным холодильником. Затем разбавляют водой и этанол отгоняют. Остаток трижды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и

концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле с помощью системы растворителей уксусный эфир-концентрированный аммиак 99:1. Указанное в заголовке соединение кристаллизуют растиранием с диизопропиловым эфиром. $T_{пл}$ 74-77°C; выход: 240 мг (49% от теории).

20. Тригидрохлорид 2-{3-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этилтио]пропилтио}пиридин-2-илметилтио}-1Н-бензимидазола 4,3 г (12 ммоль) иодида 2-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этил]изотиурония растворяют в 80 мл этанола. Затем добавляют 0,96 г (24 ммоль) борогидрида натрия. После завершения газообразования добавляют 2,9 г (8 ммоль) 2-{[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил]метилтио}-1Н-бензимидазола. Далее оставляют на 8 ч при комнатной температуре для перемешивания. После завершения реакции подкисляют для разложения избыточного борогидрида натрия. Затем разбавляют водой, этанол отгоняют и pH устанавливают приблизительно на 11. После этого трижды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле с помощью системы растворителей уксусный эфир-метанол-концентрированный аммиак 89:10:1. Неочищенный продукт растворяют в изопропанол и подкисляют концентрированным HCl. Затем окончательно концентрируют. Указанное в заголовке соединение кристаллизуют при растирании с ацетоном. $T_{пл}$ 144-149°C; выход: 1,6 г (32% от теории).

21. Дигидрохлорид 2-(3-метил-4-{3-[3-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)пропилтио]пропилтио}пиридин-2-илметилтио)-1Н-бензимидазола По методике, описанной в примере 20, взаимодействием с хлоридом 2-[3-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)пропил]изотиурония получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 118°C (разложение); выход: 13% от теории.

22. 2-(3-метил-4-{2-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этилтио]этилтио}пиридин-2-илметилтио)-1Н-бензимидазол По методике, описанной в примере 19, взаимодействием 2-{[4-(2-хлорэтилтио)-3-метил-2-пиридинил]метилтио}-1Н-бензимидазола с иодидом 2-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этил]изотиурония получали соединение, указанное в заголовке. $T_{пл}$ 142-145°C; выход: 33% от теории.

23. 2-(3-метил-4-{4-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этилтио]бутилтио}пиридин-2-илметилтио)-1Н-бензимидазол 2,5 г (6 ммоль) 2-хлорметил-3-метил-4-{4-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этилтио]бутилтио}пиридина и 0,9 г (6 ммоль) 2-меркаптобензимидазола кипятят в 25 мл изопропанола в течение 1 ч с обратным

холодильником. Затем охлаждают в ледяной бане и выпавшее твердое вещество отсасывают. Это твердое вещество растворяют в воде и смешивают с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, после чего экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Указанное в заголовке соединение кристаллизуется, и после смешения с небольшим количеством метанола его очищают. $T_{пл}$ 160-162°C; выход: 0,62 г (20% от теории).

24. 2-(3-метил-4-{3-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этилтио]пропилтио}-пиридин-2-илметилтио)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин 2,68 г (7,5 ммоль) иодида 2-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этил]изотиурония растворяют в 30 мл этанола и смешивают с 0,57 г (15 ммоль) борогидрида натрия. После завершения газообразования добавляют 1,82 г (5 ммоль) 2-{[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил]метилтио}-1Н-имидазо [4,5-b] пиридина. Затем в течение 10 ч кипятят с обратным холодильником. После завершения реакции подкисляют для разложения избыточного борогидрида натрия. Затем разбавляют водой, этанол отгоняют и pH устанавливают приблизительно на 11. После этого экстрагируют трижды дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле в системе растворителей уксусный эфир-метанол-концентрированный аммиак 75:20:5. Неочищенный продукт растворяют в изопропанол и подкисляют концентрированным HCl. Затем окончательно концентрируют. Указанное в заголовке соединение кристаллизуется при растирании с ацетоном. $T_{пл}$ 75°C (разложение); выход: 0,81 г (28% от теории).

Исходные соединения

A1. 2-{[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил]метилтио}-1Н- бензимидазол К раствору из 2-меркапто-1Н-бензимидазола (1,5 г/10 ммоль) в 40 мл этанола и 21 мл 1 Н едкого натра в течение 20 мин при 40°C по каплям добавляют один эквивалент гидрохлорида 2-хлорметил-4-(3-хлорпропилтио)-3-метилпиридина, растворенного в 10 мл воды. Затем перемешивают в течение 2-3 ч при 50-60°C и далее продолжают перемешивание в течение 3-4 ч при комнатной температуре, после чего этанол отгоняют в ротационном испарителе (1 кПа/40°C), трижды экстрагируют порциями по 20 мл дихлорметана соответственно, промывают 0,1 Н едким натром, сушат над карбонатом калия и окончательно концентрируют под вакуумом. Для очистки сырой продукт хроматографируют на силикагеле (дихлорметан-метанол 20:1-3:1); собранные чистые фракции совместно концентрируют под вакуумом и кристаллизуют из дихлорметан-диизопропилового эфира. Затем перекристаллизовывают из метанол-толуола. Выход: 2,67 г (74%)

указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества с $T_{пл}$ 112-114°C.

A2. Гидрохлорид

2-хлорметил-4-(3-хлорпропилтио)-3-метилпиридина

а) N-оксид

2,3-диметил-4-(3-гидроксипропилтио)пиридина

К 50 мл сухого N-метилпирролидона (МП) добавляют порциями 6 г 60%-ного NaH, перемешивают в течение 15 мин, затем в течение 20 мин добавляют 9,5 г (0,11 моля) 3-гидроксипропилмеркаптана и продолжают перемешивание в течение 30 мин до завершения газообразования. Затем в течение 20 мин по каплям добавляют раствор из 14,4 г (0,1 моля) N-оксида 4-хлор-2,3-диметилпиридина в 100 мл МП, реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, продолжают перемешивание в течение 1 ч при 70°C и после этого еще в течение 1 ч при 100°C.

После завершения обменной реакции дают остыть, разбавляют 500 мл воды и четырежды экстрагируют порциями по 300 мл дихлорметана соответственно.

Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом магния, концентрируют и кристаллизуют из толуола. После перекристаллизации из метанол-толуола получают указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета с $T_{пл}$ 106-107°C (после сублимации); выход: 68% от теории.

б)

2-гидроксиметил-4-(3-гидроксипропилтио)-3-метилпиридин

Полученное в а) желтое масло растворяют в 100 мл уксусного ангидрида и перемешивают в течение 2 ч при 100°C. После концентрирования под вакуумом коричневый маслянистый остаток перегоняют в трубчатом с шаровыми расширениями дистилляционном аппарате и без очистки используют в последующей реакции.

Маслянистый дистиллят при перемешивании нагревают в течение 2 ч в 100 мл 2 N едкого натра и 100 мл изопропанола до температуры дефлегмации, после чего изопропанол отгоняют, остаток трижды экстрагируют порциями по 100 мл дихлорметана соответственно, объединенные органические фазы промывают водой, сушат над карбонатом калия и концентрируют под вакуумом. Таким путем получают 5,0 г 2-гидроксиметил-4-(3-гидроксипропилтио)-3-метилпиридина, который без очистки используют в последующей реакции. Из изопропанола с помощью концентрированной соляной кислоты можно получить моногидрохлорид соединения, указанного в заголовке; $T_{пл}$ 188-190°C (разложение).

в) Гидрохлорид

2-хлорметил-4-(3-хлорпропилтио)-3-метилпиридина

5,0 г масла, полученного в б), растворяют в 100 мл дихлорметана, по каплям добавляют 4 эквивалента тионилхлорида и перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем окончательно концентрируют, получая в результате 4,5 г указанного в заголовке соединения в виде маслянистого, постепенно

кристаллизующегося остатка. После кристаллизации из пропанолдиизопропилового эфира получают указанное в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества; $T_{пл}$ 142-144°C (разложение).

B1. 2-{

[[4-(2-хлорэтилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио) -1H-бензимидазол

По методике, описанной в примере A1, взаимодействием

2-меркапто-1H-бензимидазола с

гидрохлоридом

4-(2-хлорэтилтио)-2-хлорметил-3-метилпиридина и NaOH после кристаллизации из уксусного эфира получают указанное в заголовке соединения (62% от теории) в виде бесцветного твердого вещества с $T_{пл}$ 178-180°C.

B2. Гидрохлорид

4-(2-хлорэтилтио)-2-хлорметил-3-метилпиридина

а) N-оксид

2,3-диметил-4-(2-гидроксиэтилтио)пиридина

По методике, описанной в примере A2.а), взаимодействием N-оксида

4-хлор-2,3-диметилпиридина с

2-меркаптоэтанолом и гидридом натрия получают указанное в заголовке соединения в виде маслянистого остатка, который без дальнейшей очистки используют на последующей стадии.

б)

4-(2-гидроксиэтилтио)-2-гидроксиметил-3-метилпиридин

По методике, описанной в примере A2.б), взаимодействием полученного в а) масла с уксусным ангидридом и последующим омылением с помощью NaOH получают указанное в заголовке соединения в виде маслянистого остатка, который без дальнейшей очистки используют на последующей стадии.

в) Гидрохлорид

4-(2-хлорэтилтио)-2-хлорметил-3-метилпиридина

По методике, описанной в примере A2.в), взаимодействием полученного в б) масла с тионилхлоридом получают указанное в заголовке соединения в виде маслянистого остатка, который в виде раствора в этаноле непосредственно используют для взаимодействия с 2-меркаптобензимидазолом.

В. Гидрохлорид

3-хлор-4-[N-(2-хлорэтил)-N-метиламино]-2-хлорметилпиридина

а)

3-хлор-4-[N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино]-2-гидроксиметилпиридин

Смесь из

3,4-дихлор-2-гидроксиметилпиридина (см. Journ. Med. Chem. 1989, 32, 1970) (2,5 г) в 2-метиламиноэтаноле (30 мл) нагревают в стальном автоклаве и выдерживают в течение 2,5 ч при 160°C, затем избыточный амин удаляют под высоким вакуумом и образовавшийся остаток хроматографируют на силикагеле (дихлорметан-метанол 95:5). Выход: 2,3 г в виде масла желтоватого цвета.

б) Гидрохлорид

3-хлор-4-[N-(2-хлорэтил)-N-метиламино]-2-хлорметилпиридина

Раствор

3-хлор-4-[N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино]-2-гидроксиметилпиридина (2,3 г) в дихлорметане (30 мл) при 0°C смешивают по каплям с раствором тионилхлорида (4 мл) в дихлорметане (20 мл). Затем дают температуре подняться до 20 °С (20 мин) и далее температуру в течение 30 мин поддерживают на уровне 40°C. После удаления растворителя под вакуумом образовавшийся остаток хроматографируют на силикагеле (смесь петролейный эфир-этилацетат 7: 3, содержащая 1 мл концентрированного водного раствора NH₃). Выход: 2,6 г.

Г1. Дигидрохлорид

2-[[[4-(3-хлорпропилтио)-3-метокси-2-пиридинил] метил] тию]-1Н-бензимидазола

2-меркапто-1Н-бензимидазол (10 г) и гидрохлорид

2-хлорметил-4-(3-хлорпропилтио)-3-метоксипиридина (1 эквивалент) перемешивают в 150 мл изопропанола и 15 мл воды в течение 5 ч при 80°C, затем охлаждают, отфильтровывают от выпавшего твердого вещества и перекристаллизовывают из изопропанол-воды. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого порошка; Т_{пл} 117-119°C (разложение); выход: 67% от теории.

Г2. Гидрохлорид

2-хлорметил-4-(3-хлорпропилтио)-3-метоксипиридина

По методике, описанной в примере А2а), б), в), исходя из N-оксида 4-хлор-3-метокси-2-метилпиридина получают указанное в заголовке соединение в виде медленно кристаллизующегося масла, которое непосредственно используют в последующей реакции.

Д1. Дигидрохлорид

2-[[[4-(3-хлорпропилтио)-3-метил-2-пиридинил] метил] -тио]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридина

По методике, описанной в примере Г1, взаимодействием

2-меркапто-1Н-имидазо[2,3-б] пиридина с гидрохлоридом

2-хлорметил-4-(3-хлорпропилтио)-3-метилпиридина получают указанное в заголовке соединение в виде бесцветного порошка; Т_{пл} 186-188°C; выход: 88% от теории.

Е. 2-хлорметил-3-метил-4-{

4-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил) этилтио] бутилтио]пиридин

а)

2-гидроксиметил-4-(4-меркаптобутилтио)-3-метилпиридин

4,2 г (145 ммоль) гидрида натрия (80%-ного в парафине) растворяют при охлаждении льдом в 100 мл ДМФ. Затем медленно по каплям добавляют 35,5 г (290 ммоль) 1,4-бутандитиола. После завершения газообразования добавляют по каплям 15,3 г (97 ммоль)

4-хлор-2-гидроксиметил-3-метилпиридина в 20 мл ДМФ. Приблизительно через 30 мин смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 12 ч при этой температуре. Далее разбавляют 800 мл ледяной воды и нейтрализуют уксусной кислотой, после чего трижды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы четырежды промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт

хроматографируют на силикагеле в системе растворителей уксусный эфир-концентрированный аммиак 99:1. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде желтого кристаллизата. Т_{пл} 58-63°C; выход: 13 г (55% от теории).

б)

2-гидроксиметил-3-метил-4-{4-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этилтио]бутилтио}пиридин 0,43 г (15 ммоль) гидрида натрия растворяют при охлаждении льдом в 25 мл ДМФ. Затем добавляют 3,33 г (13,7 ммоль) 2-гидроксиметил-4-(4-меркаптобутилтио)-3-метилпиридина. После завершения газообразования по каплям добавляют 2,62 г (13,7 ммоль)

1-(2-хлорэтил)-2-метил-5-нитроимидазола в 10 мл ДМФ. При охлаждении льдом оставляют на 1 ч для перемешивания. Затем разбавляют 200 мл ледяной воды и нейтрализуют уксусной кислотой, после чего трижды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы четырежды промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт хроматографируют на силикагеле в системе растворителей уксусный

эфир-метанол-концентрированный аммиак 89:10:1. Путем концентрирования указанное в заголовке соединение получают в виде желтого кристаллизата, очищаемого смешением с диэтиловым эфиром. Т_{пл} 86-87°C; выход: 4 г (75% от теории).

в) 2-хлорметил-3-метил-4-{

4-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этилтио] бутилтио]пиридин

4 г (10 ммоль)

2-гидроксиметил-3-метил-4-{4-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этилтио] бутилтио} пиридина растворяют в 40 мл дихлорметана. При охлаждении льдом по каплям добавляют 1,56 г (13,11 ммоль) тионилхлорида в 5 мл дихлорметана, после чего оставляют для перемешивания на 2 ч при 0°C. Затем смесь сливают на 250 мл ледяной воды и нейтрализуют насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Дихлорметановую фазу отделяют и водную фазу повторно экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде желтого масла, которое без дальнейшей очистки используют в последующей реакции. Выход: 4,15 г (100% от теории).

Промышленная применимость

Исключительно высокая эффективность соединений формулы I и их солей по отношению к бактериям *Helicobacter* позволяет применять их в медицине в качестве действующих веществ для лечения болезней, возбудителями которых являются бактерии *Helicobacter*.

Другим предметом изобретения в соответствии с этим является способ лечения млекопитающих, прежде всего человека, страдающих заболеваниями, обусловленными бактериями *Helicobacter*. Способ отличается тем, что заболевшему пациенту вводят терапевтически эффективное и фармакологически

приемлемое количество одного или нескольких соединений формулы I и/или их фармакологически приемлемых солей.

Предметом изобретения, кроме того, являются соединения формулы I и их фармакологически приемлемые соли для применения при лечении болезней, возбудителями которых являются бактерии *Helicobacter*.

Изобретение включает также применение соединений формулы I и их фармакологически приемлемых солей при изготовлении лекарственных средств, предназначенных для борьбы с такими болезнями, которые обусловлены бактериями *Helicobacter*.

Еще одним предметом изобретения являются лекарственные средства для борьбы с бактериями *Helicobacter*, содержащие одно или несколько соединений общей формулы I и/или их фармакологически приемлемые соли.

Из штаммов бактерий *Helicobacter*, по отношению к которым соединения формулы I обладают активностью, следует назвать прежде всего штамм *Helicobacter pylori*.

Лекарственные средства изготавливают с помощью известных, обычных для специалиста в данной области техники способов. В качестве лекарственных средств фармакологически эффективные соединения формулы I и их соли (также являющиеся действующими веществами) применяют либо индивидуально, либо предпочтительно в комбинации с соответствующими фармацевтическими вспомогательными веществами, например, в виде таблеток, драже, капсул, эмульсий, суспензий, гелей или растворов, причем содержание действующих веществ предпочтительно составляет от 0,1 до 95%.

Какие именно вспомогательные вещества для требуемых лекарственных комбинаций следует выбрать, решает сам специалист на основе своих знаний и опыта. Наряду с растворителями, гелеобразователями, вспомогательными веществами для таблеток и другими носителями действующих веществ могут использоваться также, например, антиоксиданты, диспергаторы, эмульгаторы, антивспениватели, корригенты вкуса, консерванты, вещества, способствующие растворимости, красители или промоторы, улучшающие проницаемость, и комплексообразователи (в частности, циклодекстрины).

Действующие вещества могут назначаться, например, для парентерального (в частности, внутривенного) или прежде всего для орального введения.

Как правило, в медицине для достижения необходимого эффекта действующие вещества назначают в суточной дозировке порядка 0,2-50, предпочтительно 1-30 мг/кг веса тела, при необходимости разбивая суточную дозу на несколько, предпочтительно 2-6, разовых доз.

В соответствии с этим одним из существенных аспектов настоящего изобретения является то, что соединения формулы I, в которых n означает число 0, проявляют свою эффективность по отношению к бактериям *Helicobacter* при введении даже в такой дозировке, которую для достижения требуемого терапевтического

эффекта необходимо, как полагают, назначать для подавления секреции желудочной кислоты.

Соединения формулы I, в которых n означает число 1, наряду с эффективностью по отношению к бактериям *Helicobacter* обладают также ярко выраженным ингибирующим действием касательно секреции желудочной кислоты. В соответствии с этим указанные соединения могут применяться также для лечения заболеваний, обусловленных повышенной секрецией желудочной кислоты.

Предлагаемые согласно изобретению соединения могут назначаться также для введения в строго определенной либо свободной комбинации совместно с субстанцией, нейтрализующей желудочную кислоту и/или подавляющей секрецию желудочной кислоты, и/или с субстанцией, применяемой в традиционных методах борьбы с бактериями *Helicobacter pylori*.

В качестве субстанций, нейтрализующих желудочную кислоту, можно назвать, например, гидрокарбонат натрия или другие антацидные средства, такие как гидроксид алюминия, алюминат магния или магалдрат. В качестве субстанций, ингибирующих секрецию желудочной кислоты, можно назвать, например, H₂-блокатор (в частности, циметидин, ранитидин), ингибиторы H⁺/K⁺-АТФазы (в частности, лансопразол, омепразол или прежде всего пантопразол), а также так называемые периферийные антихолинергические средства (в частности, пирензепин, телензепин).

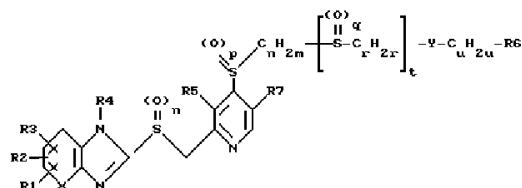
Среди субстанций, применяемых в традиционных методах борьбы с бактериями *Helicobacter pylori*, следует назвать в первую очередь те из них, которые обладают противомикробным действием, как, например, пенициллин G, гентамицин, эритромицин, нитрофуразон, тинидазол, нитрофурантоин, фуразолидон, метронидазол и прежде всего амоксициллин, или же также соли висмута, как, например, цитрат висмута.

Биологические исследования

Соединения формулы I исследовали на их эффективность по отношению к бактериям *Helicobacter pylori* по методике, описанной Tomoyuki Iwahi и др. в *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1991, 490-496, с использованием агара Columbia (оксид) и периодом роста 4 дня. При этом в ходе исследований указанных соединений были выявлены приблизительные значения МИК-50, приведенные в таблице А (указанные номера соединений соответствуют номерам примеров в описании).

Формула изобретения:

1. Замещенные арилалкилтиоалкилтиопиридины формулы I:



где X означает CH или N;

Y означает S, SO, SO₂, O, NH или N-C₁₋₄алкил;

R1 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или галоген;

R2 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, галоген, трифторметил, полностью либо преимущественно замещенный на фтор C₁-C₄алкокси, хлордифторметокси, 2-хлор-1,1,2-трифторэтокси или совместно с R3 при необходимости полностью либо частично замещенный на фтор C₁-C₂алкилендиокси или хлортрифторэтилендиокси;

R3 означает водород, полностью либо преимущественно замещенный на фтор C₁-C₄алкокси, хлордифторметокси, 2-хлор-1,1,2-трифторэтокси или совместно с R2 при необходимости полностью либо частично замещенный на фтор C₁-C₂алкилендиокси или хлортрифторэтилендиокси;

R4 означает водород, C₁-C₄алкил, замещенный на R14, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₂-C₄алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил, N(R15)R16-C₁-C₄алкилкарбонил, ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или C₁-C₄алкилсульфонил;

R5 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси;

R6 означает моно- либо ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или -тиокарбамоил, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидино, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтилен, N-2-пропинил-N'-цианамидино, аминсульфониламидино или замещенный на R8 и R9 цикл или бицикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, тиазолин, изотиазол, имидазол, имидазолин, пиразол, триазол, тетразол, тиadiaзол, тиadiaзол-1-оксид, оксадиазол, пиридин, пиридин-N-оксид, пиримидин, триазин, пиридон, бензимидазол, имидазопиридин, бензтиазол и бензоксазол;

R7 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси;

R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид, C₁-C₄алкокси, галоген, нитро, гуанидино, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил, замещенный на R10 C₁-C₁алкил или -N(R11)R12;

R9 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид, C₁-C₄алкокси, фтор или трифторметил;

R10 означает гидроксид, C₁-C₄алкокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем

R11 означает водород, C₁-C₄алкил или -CO-R13 и

R12 означает водород или C₁-C₄алкил или же

R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал;

R13 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси;

R14 означает гидроксид, C₁-C₄алкокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R15)R16, причем

R15 означает C₁-C₄алкил и

R16 означает C₁-C₄алкил или же

R15 и R16 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал;

m означает число от 2 до 7;

n означает число 0 или 1;

p означает число 0 или 1;

q означает число 0, 1 или 2;

r означает число от 2 до 7;

t означает число 0 или 1 и

и означает число в интервале от 0 до 7,

и их соли, за исключением таких соединений формулы 1, в которых Y означает S или SO и одновременно X означает CH, t означает число 0, u означает число 0, R4 означает водород или C₁-C₄алкил и R6 представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл либо бицикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, тиазолин, изотиазол, имидазол, имидазолин, пиразол, триазол, тетразол, тиadiaзол, оксадиазол, пиридин, пиридин-N-оксид, пиримидин и бензимидазол, а также за исключением таких соединений формулы 1, в которых Y означает NH или N-C₁-C₄алкил и одновременно t означает число 0 и R5 означает водород или C₁-C₄алкил.

2. Соединения формулы I по п. 1, в которых Y имеет значение O (кислород).

3. Соединения формулы I по п. 1, в которых X имеет значение CH, Y имеет значение S, t означает число 0 и u означает число от 1 до 7.

4. Соединения формулы I по п. 1, в которых X имеет значение CH, Y имеет значение S, t означает число 0, u означает число 0 и R4 представляет собой замещенный на R14, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₂-C₄алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил, N(R15)R16-C₁-C₄алкилкарбонил, ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или C₁-C₄алкилсульфонил.

5. Соединения формулы I по п. 1, в которых Y имеет значение S, t означает число 0, u означает число 0 и R6 представляет собой моно- либо ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или -тиокарбамоил, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидино, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтил, N-2-пропинил-N'-цианамидино, аминсульфониламидино или замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей тиadiaзол-1-оксид, триазин, пиридон, имидазопиридин, бензтиазол и бензоксазол.

6. Соединения формулы I по п. 1, в которых Y означает NH или N-C₁-C₄алкил, t означает число 0 и R5 означает C₁-C₄алкокси.

7. Соединения формулы I по п. 1, в которых X означает CH или N; Y означает S или SO₂; R1 означает водород, C₁-C₄алкокси или фтор; R2 означает водород, C₁-C₄алкил или фтор, R3 означает водород, R4 означает водород, замещенный на R14, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкилсульфонил, R5 означает водород или C₁-C₄алкил; R6 представляет собой ди-C₁-C₄алкилтиокарбамоил, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидино или

замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, тиadiaзол, пиридин, пиримидин и триазин; R7 означает водород или C₁-C₄алкил; R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксигруппы, нитро, гуанидино, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или замещенный на R10, C₁-C₄алкил; R9 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксигруппы или фтор; R10 означает гидроксигруппы, C₁-C₄алкоксикарбонил или-N(R11)R12, причем R11 означает C₁-C₄алкил и R12 означает C₁-C₄алкил или же R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал; R14 означает C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R15)R16, причем R15 означает C₁-C₄алкил и R16 означает C₁-C₄алкил или же R15 и R16 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал; m означает число от 2 до 4; n означает число 0; p означает число 0, t означает число 0 и u означает число в интервале от 0 до 3, и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых Y означает S и одновременно X означает CH, u означает число 0, R4 означает водород и R6 представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, тиadiaзол, пиридин и пиримидин.

8. Соединения формулы I по п. 1, в которых X означает CH или N; Y означает S или SO₂; R1 означает водород, C₁-C₄алкоксигруппы или фтор; R2 означает водород или фтор; R3 означает водород; R4 означает водород; R5 означает C₁-C₄алкил; R6 представляет собой ди-C₁-C₄алкилтиокарбамоил или замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, тиadiaзол, пиридин и пиримидин; R7 означает водород; R8 означает водород, нитро, C₁-C₄алкоксикарбонил или замещенный на

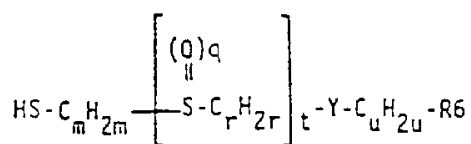
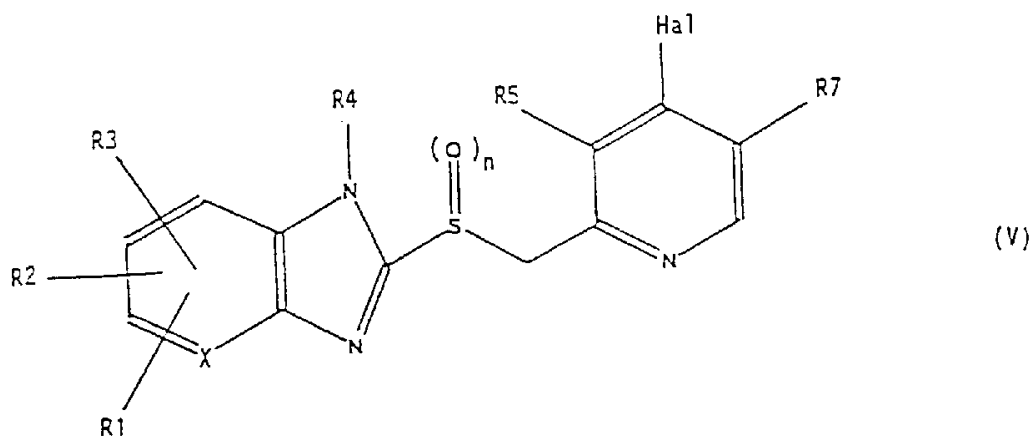
R10, C₁-C₂алкил; R9 означает водород или C₁-C₄алкил; R10 означает C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем R11 означает C₁-C₄алкил и R12 означает C₁-C₄алкил или же R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал; m означает число 2 или 3; n означает число 0; p означает число 0; t означает число 0 и u означает число в интервале от 1 до 3, и их соли.

9. Соединения формулы I по п. 1, в которых X означает CH или N; Y означает S; R1 означает водород; R2 означает водород; R3 означает водород; R4 означает водород; R5 означает C₁-C₄алкил; R6 представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, тиadiaзол, пиридин и пиримидин; R7 означает водород; R8 означает нитро; R9 означает водород или C₁-C₄алкил; m означает число 2 или 3; n означает число 0; p означает число 0; t означает число 0 и u означает число от 1 до 3, и их соли.

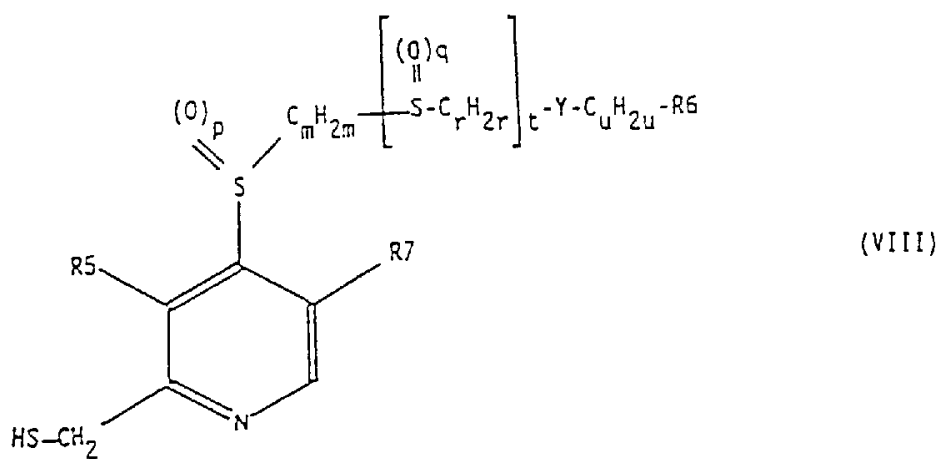
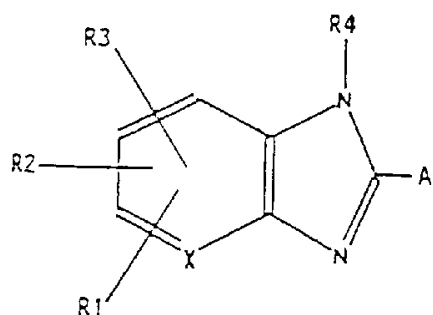
10. Соединения формулы I по п. 1, в которых X означает CH или N; Y означает S; R1 означает водород; R2 означает водород; R3 означает водород; R4 означает водород; R5 означает C₁-C₄алкил; R6 означает замещенный на R8 и R9 имидазол; R7 означает водород; R8 означает нитро; R9 означает водород или C₁-C₄алкил; m означает число 2 или 3; n означает число 0; p означает число 0; t означает число 0 и u означает число в интервале от 1 до 3, и их соли.

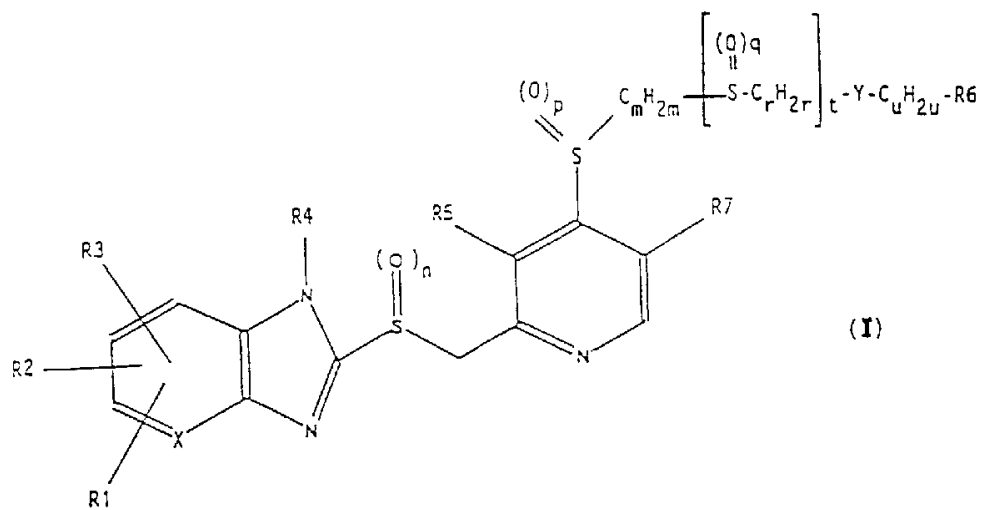
11. Соединение по п.1, представляющее собой 2-(3-метил-4-{3-[2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)этилтио]пропилтио}пиридин-2-илметилтио)-1H-бензимидазол и соли этого соединения.

12. Замещенные арилалкилтиоалкилтиопиридины по п.1 - 11, обладающие антибактериальным действием в отношении бактерий *Helicobacter*.

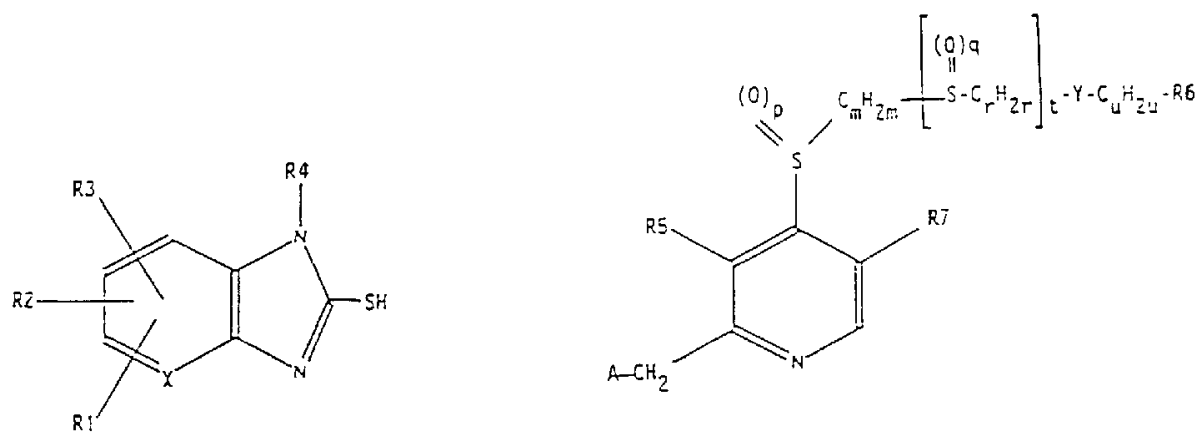


(VI)

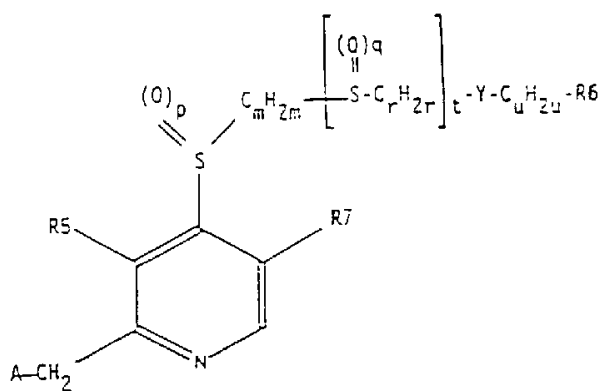




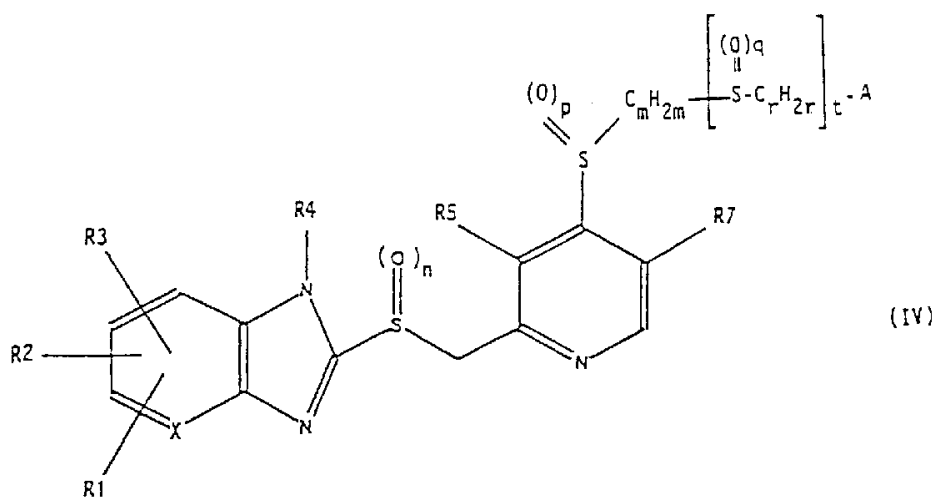
(I)



(II)



(III)



(IV)

Таблица 1

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R6 обозначает диметилкарбамоил, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0

RU 2 1 3 9 2 8 6 C 1

RU 2 1 3 9 2 8 6 C 1

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0

Таблица 2

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R6 обозначает диметилтиокарбамоил, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0

RU 2139286 C1

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0

RU 2139286 C1

Таблица 3

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R6 обозначает N-метил-N'-цианамидино, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0

Таблица 4

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R6 обозначает 1-N-метил-2-нитроэтил, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0

Таблица 5

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, р равно 0, q равно 0, R6 обозначает N-(2-пропин-1-ил)-N'-цианамидино, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
CH	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
CH	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	2	-	0	0
N	NH	H	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0
N	NH	F	H	H	H	OCH ₃	H	3	-	0	0

Таблица 6

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R6 обозначает 5,6-дигидрокси-1,3,4-триазин-2-ил, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	S	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	S	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0

X	Y	R1	R2	R3	R4	R5	R7	m	r	t	u
CH	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
CH	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	2	-	0	0
N	SO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	H	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0
N	SO ₂	F	F	H	H	CH ₃	H	3	-	0	0

Таблица 7

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает метилсульфонил, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	0

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	-	0	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	5,6-дигидрокси-1,3,4-триазин-2-ил	H	3	-	0	0

Таблица 8

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где p равно 0, r равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	O	H	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	фенил	H	2	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	2	-	0	0

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	2	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	2	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	2	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	фенил	H	4	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил- фенил	H	4	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	4	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	4	-	0	0
CH	O	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	4	-	0	0

Таблица 9

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
N	S	H	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил- фенил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4- ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3- ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	-	0	0

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
N	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	-	0	0
N	S	H	H	H	CH ₃	5,6-дигидрокси-1,3,4-триазин-2-ил	H	3	-	0	0

Таблица 10

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	1

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-фуранил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-тиенил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-хлортиофен-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-(2-диметиламинометил)фуран-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-метилфуран-2-ил	H	3	-	0	1

Таблица 11

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	2

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-фуранил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-тиенил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-хлортиофен-2-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-(2-диметиламинометил)фуран-2-ил	H	3	-	0	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-метилфуран-2-ил	H	3	-	0	2

Таблица 12

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	-	0	1

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-фуранил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	2-тиенил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	5-хлортиофен-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	5-(2-диметиламинометил)фуран-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	OCH ₃	H	H	CH ₃	5-метилфуран-2-ил	H	3	-	0	1

Таблица 13

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	F	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламиноэтил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1-(2-гидроксиэтил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	1

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	F	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-фуранил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	2-тиенил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	5-хлортиофен-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	5-(2-диметиламинометил)фуран-2-ил	H	3	-	0	1
CH	S	F	H	H	CH ₃	5-метилфуран-2-ил	H	3	-	0	1

Таблица 14

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	2

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-нитроимидазол-1-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-метил-5-нитроимидазол-1-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-фуранил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-тиенил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-хлортиофен-2-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-(2-диметиламинометил)фуран-2-ил	H	3	-	0	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-метилфуран-2-ил	H	3	-	0	2

Таблица 15

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	фенил	H	3	3	1	0

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	3	1	0
CH	S	H	H	H	CH ₃	5,6-дигидрокси-1,3,4-триазин-2-ил	H	3	3	1	0

Таблица 16

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	фенил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	2	2	1	2
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	2	2	1	2

Таблица 17

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-нитроимидазол-1-ил	H	3	-	0	3

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-метил-5-нитроимидазол-Н 1-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-фуранил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	2-тиенил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-хлортиофен-2-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-(2-диметиламиноме- тил)фуран-2-ил	H	3	-	0	3
CH	S	H	H	H	CH ₃	5-метилфуран-2-ил	H	3	-	0	3

Таблица 18

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
N	S	H	H	H	CH ₃	фенил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил- фенил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4- ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3- ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино- этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	1

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
N	S	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	2-фуранил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	2-тиенил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	5-хлортиофен-2-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	5-(2-диметиламинометил)фуран-2-ил	H	3	-	0	1
N	S	H	H	H	CH ₃	5-метилфуран-2-ил	H	3	-	0	1

Таблица 19

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где n равно 0, p равно 0, q равно 0, R4 обозначает H, а другие заместители имеют следующие значения:

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	r	t	u
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	фенил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	3-диметиламинометил-фенил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	3-пиперидинометилфенил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-тиазолил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4,5-диметил-2-тиазолил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-имидазолил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-метил-2-имидазолил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,3-триазол-4-ил	H	2	2	1	2

X	Y	R1	R2	R3	R5	R6	R7	m	г	t	u
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-метил-1,2,3-триазол-4-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,4-триазол-3-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4-метил-1,2,4-триазол-3-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	тетразол-5-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-метилтетразол-5-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-(2-диметиламино-этил)тетразол-5-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1-(2-гидрокси-этил)тетразол-5-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,2,3-тиадиазол-4-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-пиридинил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	4-пиридинил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-пиримидинил	H	2	2	1	2
CH	SO ₂	H	H	H	CH ₃	2-бензимидазолил	H	2	2	1	2

Таблица А

Соединение №	Приблизительные значения МИК-50 (мкг/мл)
1	0,05
2	0,1
3	0,05
4	0,05
5	0,05
6	0,05
7	0,05
10	0,1
11	0,1
14	0,1