

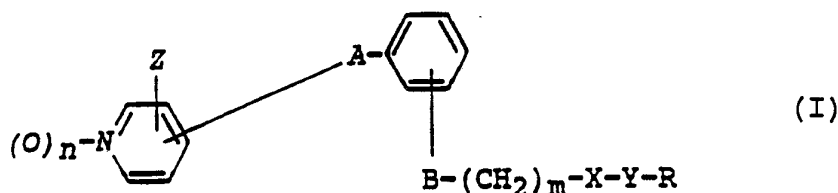


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁵ : C07D 401/12, 213/57, 213/55 C07D 213/30, A61K 31/44 // (C07D 401/12, 257:00, 213:00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/09598</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Juni 1992 (11.06.92)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02249</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. November 1991 (28.11.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 38 335.0 1. Dezember 1990 (01.12.90) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : FRIEBE, Walter-Gunar [DE/DE]; Sophienstr. 8, D-6800 Mannheim 1 (DE). KAMPE, Wolfgang [DE/DE]; Ahornstr. 42, D-6805 Heddesheim (DE). LINSSEN, Marcel [DE/DE]; Eschkopfstr. 2, D-6712 Bobenheim-Roxheim (DE). WILHELM, Otto-Henning [DE/DE]; Odenwaldstr. 25/2, D-6941 Weinheim-Rittenweier (DE).</p>	<p>(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GMBH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, SE (europäisches Patent), SU⁺, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	

(54) Title: NEW PYRIDINE DERIVATIVES, METHODS OF PREPARING THEM AND THEIR USE AS DRUGS

(54) Bezeichnung: NEUE PYRIDINDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I), in which A is an alkylene rest with 1 to 3 carbon atoms or a -CH=CH- group; B is an oxygen atom or a valency bond; m is a whole number from 0 to 5; n is 0 or 1; X is a valency bond, an oxygen atom or a sulphur atom; Y is a valency bond or a phenylene rest optionally substituted by one or more C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxy or aminocarbonyl; Z is hydrogen, halogen, a C₁-C₆ alkyl or cyano; R is a CN, COOH, COO(C₁-C₆ alkyl), CONH-tetrazolyl, CON(OH)(C₁-C₆ alkyl) or 5-(1H)-tetrazolyl group and if Y is a phenylene rest, R may also be hydrogen; with the exception of the compound 4-[2-(4)-pyridinovinyl]-carboxymethoxybenzene. The invention also concerns physiologically tolerable salts of these compounds, methods of preparing them and drugs containing the compounds for the treatment of allergies.

(57) Zusammenfassung

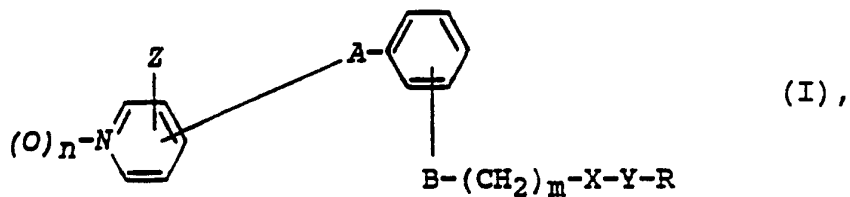
Verbindungen der Formel (I), in welcher A einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe -CH=CH-, B ein Sauerstoffatom oder eine Valenzbindung, m eine ganze Zahl von 0 bis 5, n die Zahl 0 oder 1, X eine Valenzbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom, Y eine Valenzbindung oder einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-bis C₆-Alkyl, C₁-bis C₆-Alkoxy, Halogen, Hydroxy oder Aminocarbonyl substituierten Phenylrest, Z Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl oder Cyano und R eine Gruppe CN, COOH, COOC₁- bis C₆-Alkyl, CONH-Tetrazolyl, CON(OH)(C₁-C₆-Alkyl) oder 5-(1H)-Tetrazolyl sowie für den Fall, daß Y einen Phenylrest darstellt, auch Wasserstoff bedeuten, mit Ausnahme der Verbindung 4-[2-(4)-Pyridinovinyl]-carboxymethoxybenzol, deren physiologisch verträgliche Salze und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel zur Behandlung von allergischen Krankheiten.

⁺ Siehe Rückseite



Neue Pyridinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und
Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyridinderivate der
 allgemeinen Formel I



in welcher

- A einen Alkylenrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$,
- B ein Sauerstoffatom oder eine Valenzbindung,
- m eine ganze Zahl von 0 bis 5,
- n die Zahl 0 oder 1,
- X eine Valenzbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom,

Y eine Valenzbindung oder einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, Halogen, Hydroxy oder Aminocarbonyl substituierten Phenylrest,

Z Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl oder Cyano und

R eine Gruppe CN, COOH, COOC₁- bis C₆-Alkyl, CONH-Tetrazolyl,

-CON(OH)(C₁-C₆-Alkyl) oder 5-(1H)-Tetrazolyl so-

wie für den Fall, daß Y einen Phenylrest darstellt, auch Wasserstoff bedeuten,

mit Ausnahme der Verbindung 4-[2-(4)-Pyridinovinyl]-carboxymethoxybenzol,

deren physiologisch verträgliche Salze und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Verbindungen der Formel I, in der A = eine Alkylkette, B = ein Sauerstoffatom oder ein Valenz, m = eine ganze Zahl von 0 bis 5, n = 0, X = Valenz und Y = Valenz, Z = Wasserstoff oder Alkyl, R = CN, COOH und COOAlk sind teilweise in DE-A- 2 951 786 als Thromboxan-Synthetase-Hemmer beschrieben. In der DE-A- 3 641 024 ist die Verbindung 4-[2-(4)-Pyridinovinyl]-carboxymethoxybenzol namentlich aufgeführt, die als Flüssigkristall-Baustein Verwendung findet.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere können

sie die antigenbedingte Kontraktion von Lungengewebestreifen hemmen. Sie eignen sich daher zur Behandlung allergischer Krankheiten sowie von entzündungsbedingten bronchospastischen und bronchokonstriktorischen Reaktionen.

Die Alkylreste in den genannten Gruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Bevorzugte Alkylreste sind der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl- und 3-Pentylrest.

Halogenatome sind insbesondere Fluor, Chlor und Brom.

Die Bindung des Restes A kann in 2-, 3- oder 4-Stellung des Pyridinrings, des Restes B in 2-, 3- oder 4-Stellung des Phenylrings erfolgen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen A, B, m, n, X, Y und Z die angegebene Bedeutung haben, und R eine Gruppe CO-NH-Tetrazolyl, -CON(OH)(C₁-C₆-Alkyl)

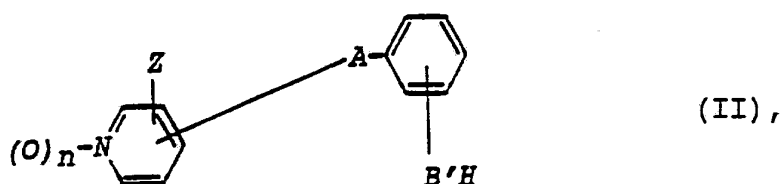
oder 5-(1H)-Tetrazolyl bedeuten.

Ferner sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen A, B, m, n, Y, Z und R die angegebene Bedeutung haben, und Y einen gewünschtenfalls substituierten Phenylrest darstellt.

Außer den in den Beispielen genannten Verbindungen sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung insbesondere alle Substanzen, die jede mögliche Kombination der in den Beispielen genannten Substituenten aufweisen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher

A, Z und n die angegebene Bedeutung haben und B' ein Sauerstoffatom bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

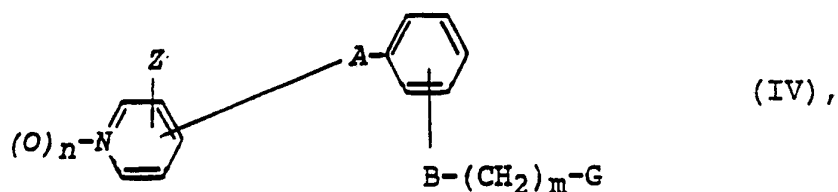


in welcher

X, Y, R und m die angegebene Bedeutung haben und G einen reaktiven Rest darstellt,

umsetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher A, B, G, Z, m und n die angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

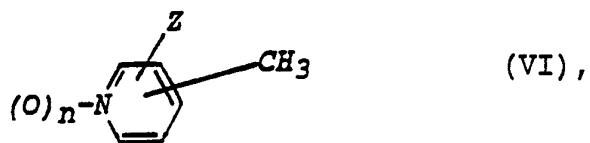


in welcher

R, X und Y die angegebene Bedeutung haben,

umsetzt, oder

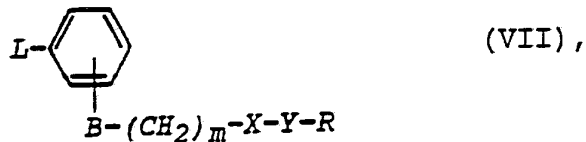
c) für den Fall, daß A die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



in welcher

Z und n die angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in welcher

B, X, Y, R und m die angegebene Bedeutung haben und L eine Formylgruppe oder ein reaktives Derivat hiervon darstellt,

umsetzt

und anschließend gewünschtenfalls einen Substituenten R in einen anderen, durch die Definition gegebenen Substituenten R oder eine Gruppe A in eine andere durch die Definition gegebene Gruppe A überführt oder den Pyridinstickstoff oxidiert und die erhaltene Verbindung der Formel I gewünschtenfalls durch Umsetzung mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen in ein Salz umwandelt.

Als reaktive Reste G kommen Chlor, Brom, Mesyloxy oder Tosyloxy in Frage. Eine Umwandlung eines Restes R in einen anderen, durch den Anspruch definierten Rest R erfolgt beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, in der R für

eine Cyanogruppe steht, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder einem Metallazid und einer protonenliefernden Substanz wie beispielsweise Ammoniumchlorid zum Tetrazolylrest oder mit wäßrigen Säuren oder Laugen zum Carboxylrest. Eine für R stehende Carboxylgruppe kann, gewünschtenfalls über ein reaktives Derivat wie ein Säurehalogenid, Säureanhydrid oder Imidazol, verestert oder amidiert werden; aus einer für R stehenden Alkoxy-carbonylgruppe läßt sich durch saure oder basische Hydrolyse die Carbonsäure, durch Aminolyse ein Carboxamid erhalten.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln II und III bzw. IV und V erfolgt zweckmäßig in neutralem oder basischem Medium, beispielsweise in Wasser oder einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol in Gegenwart eines Alkalialkoholats oder Alkalihydroxids oder in aprotischen Lösungsmitteln wie Aceton, Butanon oder Dimethylformamid in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Die Reaktion von Verbindungen der Formeln VI und VII führt man ohne Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur, gewünschtenfalls unter Druck, oder in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels wie konzentrierte Salzsäure oder Essigsäureanhydrid unter Erwärmung durch.

Die Ausgangsverbindungen II bis VII sind literaturbekannte Substanzen oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen insbesondere Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze sowie gegebenenfalls Salze mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoessäure, Salicylsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure oder Diaminocaprinsäure in Frage.

Die Salze erhält man in üblicher Weise z.B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit den entsprechenden Laugen oder Säuren.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und / oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole).

Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Gernschmacks- und Süßstoffe enthalten. Für die äußerliche Anwendung können die erfindungsgemäßen Substanzen I auch in Form von Pudern und Salben verwendet werden. Sie werden dazu z.B. mit pulverförmigen, physiologisch verträglichen Verdünnungsmitteln bzw. üblichen Salbengrundlagen vermischt.

Die verabreichte Dosis hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Außer den in den Beispielen genannten Substanzen sind im Sinne der vorliegenden Erfindung die folgenden Verbindungen bevorzugt:

4-<4-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>benzonitril

4-<2-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>benzonitril

4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenylmethoxy>benzonitril

4-[2-(4-Phenoxymethyl-phenyl)ethyl]pyridin

4-<2-[4-(4-Chlor-phenoxymethyl)phenyl]ethenyl>pyridin

4-<2-[4-(4-Methoxy-phenoxymethyl)phenyl]ethenyl>pyridin

4-<2-[4-(4-Methyl-phenoxymethyl)phenyl]ethenyl>pyridin

4-<2-[4-(3,4-Dichlor-phenoxymethyl)phenyl]ethenyl>pyridin

4-<2-[4-(4-Hydroxy-phenoxymethyl)phenyl]ethenyl>pyridin

5-{4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>phenyl}-1H-tetrazol

4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>benzamid

4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>benzoesäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid

4-<4-[2-(4-N-Oxido-pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid

Beispiel 15-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenoxy>valeronitril

Zu der Lösung von 1.16 g (50 mmol) Natrium in 250 ml 2-Propanol gibt man 10.0 g (50 mmol) 4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenol, erwärmt 10 min zum Rückfluß, läßt abkühlen, fügt 8.1 g (50 mmol) 5-Bromvaleronitril zu und erhitzt 16 h zum Rückfluß. Man engt ein, versetzt mit Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet den Extrakt, engt ein und verreibt den Rückstand mit Ether. Man erhält 11.9 g Titelverbindung (86 % d. Th.) vom Schmp. 85-87°C.

Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a) 4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]- phoxymethyl>benzonitril aus 4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl] phenol und 4-Brommethyl- benzonitril	72	134-135 (Ether)

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
b) 5-<4-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl]- phenoxy>valeronitril aus 4-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl] phenol und 5-Bromvalero- nitril	92	76-80 (Ether)
c) 5-<2-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]- phenoxy>valeronitril aus 2-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl] phenol und 5-Bromvalero- nitril	74	Öl
d) 5-<3-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]- phenoxy>valeronitril aus 3-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl] phenol und 5-Bromvalero- nitril	44	75-76 (Ether)
e) 5-<3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]- phenoxy>valeronitril aus 3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl] phenol und 5-Bromvalero- nitril	23	Öl

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
f) 2-{4-<4-[2-(4-Pyridinyl)-ethenyl]phenoxy>butylthio}benzoesäuremethylester aus 4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenol und 2-(4-Brombutylthio)benzoesäuremethylester	85	Öl
g) 2-{4-<4-[2-(4-Pyridinyl)-ethyl]phenoxy>butylthio}benzoesäuremethylester aus 4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenol und 2-(4-Brombutylthio)benzoesäuremethylester	70	Öl

Beispiel 34-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl]benzonitril

Eine Mischung aus 20.4 g (0.2 mol) Essigsäureanhydrid, 18.6 g (0.2 mol) 2-Methylpyridin und 26.2 g (0.2 mol) 4-Cyanbenzaldehyd wird 24 h zum Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, versetzt mit überschüssigem Ether und filtriert. Man isoliert 18.8 g Titelverbindung (46 % d. Th.) vom Schmp. 96-98°C.

Beispiel 44-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenoxy>buttersäureethylester

Eine Mischung aus 30 g (0.15 mol) 4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenol, 21 g Kaliumcarbonat, 750 ml Butanon und 33 ml (0.23 mol) 4-Brombuttersäureethylester erhitzt man 24 h zum Rückfluß, filtriert, engt das Filtrat ein, versetzt mit Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet den Extrakt, engt ein und verreibt den Rückstand mit Ether. Es verbleiben 42.3 g Titelverbindung (89 % d. Th.) vom Schmp. 83-85°C.

Beispiel 5

In analoger Weise wie in Beispiel 4 beschrieben erhält man:

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a)	4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>buttersäureethyl-ester aus 4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenol und 4-Brombuttersäureethylester	95	Öl
b)	5-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>valeriansäureethyl-ester aus 4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenol und 5-Bromvaleriansäureethylester	90	Öl
c)	6-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>capronsäureethyl-ester aus 4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenol und 6-Bromcapronsäureethylester	95	Öl
d)	4-[4-(3-Pyridinyl-methyl) phenoxy]buttersäureethyl-ester aus 4-(3-Pyridinyl-methyl) phenol und 4-Brombuttersäureethylester	90	Öl

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
e)	4-<3-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl] phenoxy>buttersäureethyl- ester aus 3-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl] phenol und 4-Brombutter- säureethylester	90	Öl
		%	(Lsg.mittel)
f)	4-<3-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>buttersäureethyl- ester aus 3-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenol und 4-Brombutter- säureethylester	95	Öl
g)	4-<3-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl] phenoxy>buttersäureethyl- ester aus 3-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl] phenol und 4-Brombutter- säureethylester	95	Öl
h)	4-<3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>buttersäureethylester aus 3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl] phenol und 4-Brombutter- säureethylester	90	Öl

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
i)	2-<3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>essigsäureethylester aus 3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenol und Bromessigsäureethylester	90	Öl
j)	4-<4-[2-(3-Methyl-4-pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäureethylester aus 4-[2-(3-Methyl-4-pyridinyl)ethyl]phenol und 4-Brombuttersäureethylester	86	Öl
k)	4-<4-[2-(5-n-Butyl-2-pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäureethylester aus 4-[2-(5-n-Butyl-2-pyridinyl)ethyl]phenol und 4-Brombuttersäureethylester	95	Öl

Beispiel 65-<2-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl]phenoxy>valeriansäureethylester

Zu der Lösung von 2.3 g (0.1 mol) Natrium in 250 ml Ethanol gibt man 19.7 g 2-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl]phenol, rührt 10 min

bei Raumtemp., fügt 17.4 ml (0.11 mol) 5-Bromvaleriansäureethylester zu und erhitzt 16 h zum Rückfluß. Man engt ein, versetzt mit Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet den Extrakt und engt ein. Es verbleiben 32.4 g Titelverbindung (100 % d. Th.) als Öl.

Beispiel 7

In analoger Weise wie in Beispiel 6 beschrieben erhält man:

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a)	4-[4-(4-Pyridinyl-methyl)phenoxy]buttersäureethylester aus 4-(4-Pyridinyl-methyl)phenol und 4-Brombuttersäureethylester	84	Öl
b)	4-<4-[3-(4-Pyridinyl)propyl]phenoxy]buttersäureethylester aus 4-[3-(4-Pyridinyl)propyl]phenol und 4-Brombuttersäureethylester	93	Öl
c)	5-<2-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenoxy]valeriansäureethylester aus 2-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenol und 5-Bromvaleriansäureethylester	71	Öl

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
d)	2-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>essigsäureethyl-ester aus 4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenol und Bromessigsäureethylester	52	Öl
e)	2-<4-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>essigsäureethylester aus 4-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenol und Bromessigsäureethylester	67	Öl

Beispiel 86-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>capronsäure

Eine Mischung aus 11.3 g (33 mol) Verbindung des Beispiels 5 c und 110 ml 1 N Natronlauge wird 2 h zum Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, wäscht mit Ether, stellt die wässrige Phase auf pH 5 ein und filtriert den Niederschlag ab. Man isoliert 8.7 g Titelverbindung (85 % d.Th.) vom Schmp. 180-182°C.

Beispiel 9

In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben erhält man:

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a)	4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl] phenoxy>buttersäure aus Verb. Bsp. 4	55	271-273 (Wasser)
b)	4-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl] benzoessäure aus Verb. Bsp. 3	90	>300 (Wasser)
c)	4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>buttersäure aus Verb. Bsp. 5 a	81	216-218 (Wasser)

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
d)	5-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>valeriansäure aus Verb. Bsp. 5 b	80	110-112 (Wasser)
e)	4-[4-(4-Pyridinylmethyl) phenoxy]buttersäure aus Verb. Bsp. 7 a	43	135-137 (Wasser)
f)	4-<4-[3-(4-Pyridinyl)propyl] phenoxy]buttersäure aus Verb. Bsp. 7 b	84	100-101 (Wasser)
g)	4-[4-(3-Pyridinylmethyl) phenoxy]buttersäure aus Verb. Bsp. 5 d	55	118-122 (Wasser)
h)	4-<3-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl] phenoxy>buttersäure aus Verb. Bsp. 5 e	52	156-158 (Wasser)
i)	4-<3-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>buttersäure aus Verb. Bsp. 5 f	47	114-116 (Wasser)
j)	4-<3-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl] phenoxy>buttersäure aus Verb. Bsp. 5 g	22	110-112 (Ether)

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
k)	4-<3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäure aus Verb. Bsp. 5 h	36	78-80 (Ethylacetat)
l)	4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenoxyessigsäure aus Verb. Bsp. 7 d	58	214-218 (Wasser)
m)	3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenoxyessigsäure aus Verb. Bsp. 5 i	15	88-90 (Wasser)
n)	4-<4-[2-(3-Methyl-4-pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäure aus Verb. Bsp. 5 j	21	168-170 (Ethylacetat)
o)	4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>benzoesäure aus Verb. Bsp. 23 i	95	>300 (Wasser)
p)	4-<4-[2-(5-n-Butyl-2-pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäure aus Verb. Bsp.5 k	28	108-110 (Wasser)

Beispiel 105-<2-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl]phenoxy>valeriansäure

Eine Mischung aus 32.5 g (0.1 mol) Verbindung des Beispiels 6, 450 ml 50proz. Ethanol und 27 g Kaliumcarbonat wird 2 h zum Rückfluß erhitzt, eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Ether gewaschen, die wässrige Phase auf pH 6.5 eingestellt und der Niederschlag abfiltriert. Man isoliert nach Verreiben mit Ether 12.1 g Titelverbindung (41 % d. Th.) vom Schmp. 90-93°C.

Beispiel 11

In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben erhält man:

Bezeichnung		Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a)	5-<2-[2-(2-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>valeriansäure aus Verb. Bsp. 7 c	75	66-68 (Wasser)
b)	2-<4-[2-(2-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>essigsäure aus Verb. Bsp. 7 e	91	135-137 (Wasser)

Beispiel 122-{4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenoxy>butylthio}benzoesäure

Eine Mischung aus 5.0 g (12 mmol) Verbindung des Beispiels 2 f, 100 ml Ethanol und 100 ml 1 N Natronlauge wird 1 h zum Rückfluß erhitzt, anschließend abgekühlt, mit Ether gewaschen, die wässrige Phase auf pH 6 eingestellt und der Niederschlag abgesaugt. Nach Verreiben mit Ether verbleiben 2.3 g Titelverbindung (47 % d. Th.) vom Schmp. 229-231°C.

Beispiel 13

In analoger Weise wie in Beispiel 12 beschrieben erhält man:

2-{4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>butylthio}benzoesäure-
hydrochlorid aus Verb. Bsp. 2 g; Ausbeute 85 %, Schmp. 102-
104°C (aus Wasser).

Beispiel 142-{3-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>propylthio}benzoesäure

Zu der Lösung von 1.3 g (58 mmol) Natrium in 100 ml Ethanol gibt man 5.7 g (29 mmol) 4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenol, rührt

10 min bei Raumtemperatur, fügt 6.7 g (29 mmol) 2-(3-Chlorpropylthio)benzoesäure zu und erwärmt 12 h zum Rückfluß. Man läßt abkühlen, filtriert, engt das Filtrat ein, nimmt in Wasser auf, wäscht mit Ether, stellt die wässrige Phase auf pH 5 ein und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Chromatographie des Extrakts an Kieselgel und Verreiben mit Ligroin isoliert man 2.1 g Titelverbindung (19 % d. Th.) vom Schmp. 151-153°C.

Beispiel 15

5-{4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenoxy}butyl}-1H-tetrazol

Eine Mischung aus 5.3 g (19 mmol) Verbindung des Beispiels 1, 3.7 g (57 mmol) Natriumazid, 3.0 g (57 mmol) Ammoniumchlorid und 40 ml N,N-Dimethylformamid wird 3 Tage bei 125°C gerührt. Man fügt noch 2.5 g Natriumazid und 2.0 g Ammoniumchlorid zu, rührt weitere 6 h bei 125°C, engt ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet, engt ein und verreibt mit 2-Propanol. Es verbleiben 2.7 g Titelverbindung (44 % d. Th.) vom Schmp. 158-159°C.

Beispiel 16

In analoger Weise wie in Beispiel 15 beschrieben erhält man:

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a)	5-{4-<4-[2-(4-Pyridinyl)-ethenyl]phenoxy>-phenyl}-1H-tetrazol aus Verb. Bsp. 2 a	44	205-207 (Wasser)
b)	5-{4-<4-[2-(2-Pyridinyl)-ethenyl]phenoxy>butyl}-1H-tetrazol aus Verb. Bsp. 2 b	50	152-154 (Wasser)
c)	5-{4-<2-[2-(4-Pyridinyl)-ethenyl]phenoxy>butyl}-1H-tetrazol aus Verb. Bsp. 2 c	35	161-163 (Ether)
d)	5-{4-<3-[2-(4-Pyridinyl)-ethenyl]phenoxy>butyl}-1H-tetrazol aus Verb. Bsp. 2 d	35	132-135 (Ether)
e)	5-{4-<3-[2-(2-Pyridinyl)-ethyl]phenoxy>butyl}-1H-tetrazol aus Verb. Bsp. 2 e	28	Öl
f)	5-(4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>phenyl)-1H-tetrazolnatrium aus Verb. Bsp. 21	61	264-266 (Ethanol)

Beispiel 17

4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenoxy>buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid

Zu einer Lösung von 5.6 g (20 mmol) Verbindung des Beispiels 9a in 40 ml N,N-Dimethylformamid gibt man 3.6 g (22 mmol) N,N'-Carbonyl-diimidazol, rührt 1 h bei 100°C, fügt 1.8 g (22 mmol) 5-Amino-1H-tetrazol zu, rührt 3 h bei 100°C, gießt in Wasser, filtriert ab, suspendiert den Niederschlag in heißem Wasser und stellt auf pH 6 ein. Man filtriert und erhält 3.5 g Titelverbindung (50 % d. Th.) vom Schmp. 274-276°C.

Beispiel 18

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben erhält man:

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a)	4-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl] benzoesäure-N-(1H-tetrazol- 5-yl)amid-Natriumsalz aus Ver. Bsp. 9b	52	>300 (Wasser)
b)	4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>buttersäure-N-(1H- tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 9 c	38	231-232 (Wasser)
c)	5-<2-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl] phenoxy>valeriansäure-N-(1H- tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 10	27	109-111 (Ether)
d)	5-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>valeriansäure-N-(1H- tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 9 d	50	170-173 (Ether)
e)	6-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl] phenoxy>capronsäure-N-(1H- tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 8	52	220-222 (Ether)

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
f)	4-[4-(4-Pyridinylmethyl)phenoxy]buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 9 e	40	214-216 (Wasser)
g)	4-<4-[3-(4-Pyridinyl)propylphenoxy>buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid-Natriumsalz aus Verb. 9 f	45	178-180 (Wasser)
h)	5-<2-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>valeriansäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 11 a	77	155-157 (Ethylacetat)
i)	4-[4-(3-Pyridinylmethyl)phenoxy]buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid-Natriumsalz aus Verb. Bsp. 9 g	87	235-237 (Ethanol)
j)	4-<3-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenoxy>buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 9 h	73	280-281 (Ethanol)

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
k)	4-<3-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 9 i	83	230-233 (Ethanol)
l)	4-<3-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl]phenoxy>buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid-Natriumsalz aus Verb. Bsp. 9 j	77	199-204 (Ethanol)
m)	4-<3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 9 k	80	168-170 (Ethanol)
n)	4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenoxyessigsäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid-Dihydrat aus Verb. Bsp. 9 l	45	174-176 (Wasser)
o)	3-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenoxyessigsäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid-Natriumsalz aus Verb. Bsp. 9 m	47	115-117 (Wasser)

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
p)	4-<4-[2-(3-Methyl-4-pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 9 n	58	215-220 (Wasser)
q)	4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>benzoesäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid-Natriumsalz aus Verb. Bsp. 9 o	91	>300 (Wasser)
r)	4-[2-(2-Pyridinyl)ethyl]phenoxyessigsäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid aus Verb. Bsp. 11 b	37	178-180 (Wasser)
s)	4-<4-[2-(5-n-Butyl-2-pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäure-N-(1H-tetrazol-5-yl)amid-Natriumsalz aus Verb. Bsp. 9 p	69	192-194 (Wasser)

Beispiel 19N-Hydroxy-N-methyl-4-[2-(2-pyridinyl)ethenyl]benzamid

Zu einer Lösung von 4.5 g (20 mmol) Verbindung des Beispiels 9 b in 150 ml Dichlormethan und 2.8 ml Triethylamin tropft man

bei -10°C eine Lösung aus 2.6 ml (20 mmol) Chlorameisensäureisobutylester und 20 ml Dichlormethan, rührt 30 min nach, tropft eine Lösung aus 1.7 g (36 mmol) N-Methyl-hydroxylamin, 2.8 ml Triethylamin und 60 ml Dichlormethan zu, rührt 30 min nach, filtriert, wäscht das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit verd. Natronlauge und stellt den Extrakt auf pH 8 ein. Nach Extraktion mit Dichlormethan, Trocknen, Einengen und Verreiben mit Ether erhält man 1.7 g Titelverbindung (33 % d.Th.) vom Schmp. $135-138^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 20

In analoger Weise wie in Beispiel 19 beschrieben erhält man:

Bezeichnung		Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a)	N-Hydroxy-N-methyl-4-<4-[2-(4-pyridinyl)ethenyl]phenoxy>buttersäureamid aus Verb. Bsp. 9 a	24	140-142 (Ether)
b)	N-Hydroxy-N-methyl-4-<4-[2-(4-pyridinyl)ethyl]phenoxy>buttersäureamid aus Verb. Bsp. 9 c	28	90-93 (Ether)

Beispiel 214-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>benzonnitril

Eine Lösung aus 9.8 g (40 mmol) 4-(4-Formyl-phenylmethoxy)benzonnitril, 4 ml (40 mmol) 4-Methyl-pyridin und 4 ml Essigsäureanhydrid wird 18 h auf 120°C erhitzt. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet den Extrakt, engt ein und verreibt mit Ether. Man isoliert 6.1 g Titelverbindung (49 % d.Th.) vom Schmp. 149-150°C.

Beispiel 224-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>benzotrifluorid

Eine Mischung aus 2.3 g (10 mmol) 4-[2-(4-Chlormethylphenyl)ethenyl]pyridin, 1.2 g (10 mmol) 4-Hydroxy-benzotrifluorid, 1.4 g Kaliumcarbonat und 10 ml Butanon wird 18 h zum Rückfluß erhitzt, filtriert, das Filtrat eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhält 2.0 g Titelverbindung (64 % d.Th.) vom Schmp. 147-149°C.

Beispiel 23

In analoger Weise wie in Beispiel 21 beschrieben erhält man:

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt ^{°C} (Lsg.mittel)
a)	4-<4-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl] phenylmethoxy>benzotrill aus 4-(4-Formyl-phenyl- methoxy)benzotrill und 2- Methyl-pyridin	47	154-156 (Ether)
b)	4-<2-[2-(2-Pyridinyl)ethenyl] phenylmethoxy>benzotrill- hydrochlorid aus 4-(2-Formyl-phenylmeth- oxy)benzotrill und 2-Methyl- pyridin	32	178-180 (Ethylacetat)
c)	4-<2-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl] phenylmethoxy>benzotrill aus 4-(2-Formyl-phenylmethoxy) benzotrill und 4-Methyl- pyridin	27	85-87 Ethylacetat

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt ^o C (Lsg.mittel)
d)	4-[2-(4-Phenoxymethyl-phenyl ethenyl]pyridin aus 4-Phenoxymethyl-benzaldehyd und 4-Methyl-pyridin	31	150-152 (Hexan)
e)	4-<2-[4-(4-Chlor-phenoxy- methyl)phenyl]ethenyl> pyridin aus 4-(4-Chlor-phenoxy-methyl) benzaldehyd und 4-Methyl- pyridin	23	155-157 (Hexan)
f)	4-<2-[4-(4-Methoxy-phenoxy methyl)phenyl]ethenyl> pyridin aus 4-(4-Methoxy-phenoxy-methyl) benzaldehyd und 4-Methyl- pyridin	34	154-156 (Hexan)
g)	4-<2-[4-(4-Methyl-phenoxy- methyl)phenyl]ethenyl>pyridin aus 4-(4-Methyl-phenoxy-methyl) benzaldehyd und 4-Methyl- pyridin	37	147-149 (Hexan)

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt°C (Lsg.mittel)
h)	4-<2-[4-(3,4-Dichlor-phenoxymethyl)phenyl]ethenyl>pyridin aus 4-(3,4-Dichlor-phenoxy-methyl)benzaldehyd und 4-Methyl-pyridin	29	116-118 (Ethylacetat)
i)	4-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenylmethoxy>benzoesäure-ethylester aus 4-(4-Formyl-phenylmethoxy)benzoesäureethylester und 4-Methyl-pyridin	42	146-148 (Ethylacetat)

Beispiel 244-<4-[2-(4-Pyridinyl)ethyl]phenylmethoxy>benzotrifluorid

Eine Mischung aus 2.0 g (6.4 mmol) Verb. Bsp. 21, 30 ml Ethanol, 60 ml Tetrahydrofuran und 0.2 g 10proz. Palladiumkohle wird bei Raumtemp. und 1 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge wird filtriert, eingengt und an Kieselgel (Elutionsmittel Isohexan/Ethylacetat) chromatographiert.

Man erhält 1.3 g Titelverbindung (65 % d. Th.) vom Schmp. 139-140° C.

Beispiel 25

Hemmung der Antigen-bedingten Konstriktion von passiv sensibilisierten Meerschweinchen-Lungenparenchym-Streifen in vitro (Organbad)

Für die in vitro Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die Hemmung der Antigen-bedingten Konstriktion von passiv sensibilisiertem Meerschweinchen-Lungenparenchym-Streifen gemessen, wie nachfolgend beschrieben:

Pribright-White Meerschweinchen wurden betäubt durch Genickschlag und entblutet. Die Lungen wurden in situ mit Krebs-Puffer, pH 7,4, weitgehend blutfrei gespült.

Anschließend wurde die Lunge entnommen, in Streifen geschnitten (ca. 20 x 4 x 4 mm), und die Streifen für eine Stunde bei Raumtemperatur mit einer 1:50-Verdünnung eines homologen anti-Ov-Albumin-Antiserums passiv sensibilisiert und dann mit Krebs-Puffer 1x gewaschen.

Das Antiserum war vorher nach DAVIES in Meerschweinchen des gleichen Stammes erzeugt worden durch wiederholte Injektion von Ov-Albumin (2 x kristallisiert) unter Zusatz von komplettem Freund'schem Adjuvans.

Bis zu seiner Verwendung wurde das Antiserum bei -18° C unverdünnt gelagert.

Anschließend wurden die Lungenstreifen einzeln in 10 ml Wasserbädern mit einer Vorspannung von 1.2 g an einem isometrischen Meßaufnehmer aufgehängt.

Danach wurden die Bäder mit Krebs-Puffer gefüllt und kontinuierlich bei 37° C mit O₂ (95%) und CO₂ (5%) begast. Über einen Verstärker wurden die Konstriktionen der Lungenstreifen auf einem Schreiber aufgezeichnet.

Nach 30-minütiger Eingewöhnungsphase wurden Histamin-Kontrollspasmen zur Erkennung der Reaktionsfähigkeit der Organstücke erzeugt, gewaschen, anschließend für 20 Minuten die Prüfsubstanz bei 37° C vorinkubiert und danach die Ov-Albuminbedingte Konstriktion ausgelöst,.

Die Hemmwirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden als prozentuale Verringerung der Konstriktionsamplitude der "Proben mit Prüfsubstanz" im Verhältnis zu den "unbehandelten Kontrollkonstriktionen" ausgedrückt.

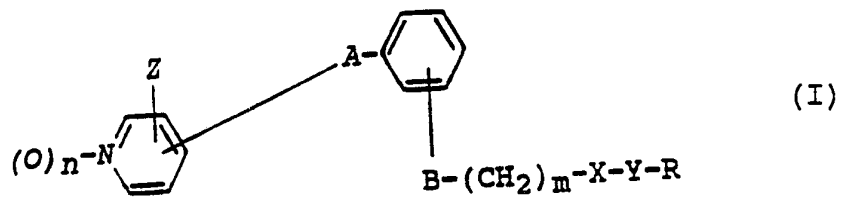
Tabelle:

Hemmung der Antigen-induzierten Konstriktion am passiv sensibilisierten Lungenparenchym-Streifen (Meerschweinchen).

Substanz aus Beispiel	Superfusion Hemmung (%) Konzentration 10 μ M
12	42
18 b	32
18 c	33
14	56
15	56
18 h	53

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

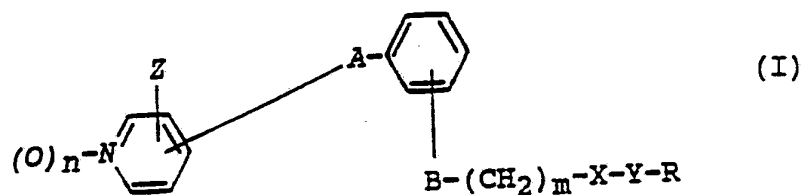
- A einen Alkylenrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$,
- B ein Sauerstoffatom oder eine Valenzbindung,
- m eine ganze Zahl von 0 bis 5,
- n die Zahl 0 oder 1,
- X eine Valenzbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom,

- Y eine Valenzbindung oder einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, Halogen, Hydroxy oder Aminocarbonyl substituierten Phenylenrest,
- Z Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl oder Cyano und
- R eine Gruppe CN, COOH, COOC₁- bis C₆-Alkyl, CONH-Tetrazolyl, CON(OH)(C₁-C₆-Alkyl) oder 5-(1H)-Tetrazolyl sowie für den Fall, daß Y einen Phenylenrest darstellt, auch Wasserstoff bedeuten,

mit Ausnahme der Verbindung 4-[2-(4-Pyridinovinyl)-carboxymehtoxybenzol,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



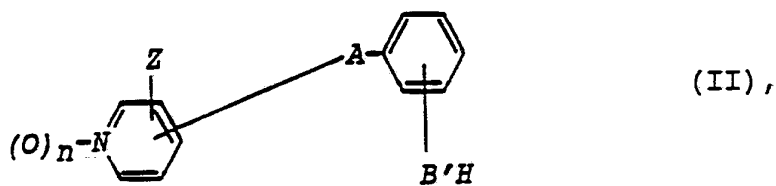
in welcher

- A einen Alkylenrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe -CH=CH-,
- B ein Sauerstoffatom oder eine Valenzbindung,
- m eine ganze Zahl von 0 bis 5,
- n die Zahl 0 oder 1,
- X eine Valenzbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom,
- Y eine Valenzbindung oder einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, Halogen, Hydroxy oder Aminocarbonyl substituierten Phenylrest,
- Z Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl oder Cyano und
- R eine Gruppe CN, COOH, COOC₁- bis C₆-Alkyl, CONH-Tetrazolyl, CON(OH)(C₁-C₆-Alkyl) oder 5-(1H)-Tetrazolyl sowie für den Fall, daß Y einen Phenylrest darstellt, auch Wasserstoff bedeuten,

mit Ausnahme der Verbindung 4-[2-(4)-Pyridinovinyl]-carboxymethoxybenzol,

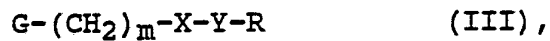
sowie deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher

A, Z und n die angegebene Bedeutung haben und B' ein Sauerstoffatom bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

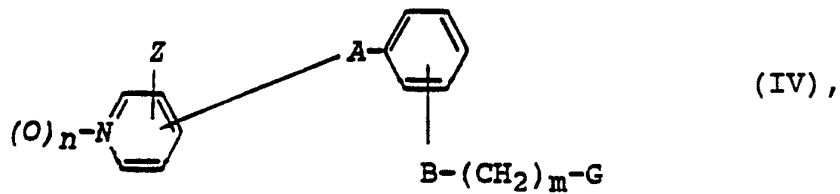


in welcher

X, Y, R und m die angegebene Bedeutung haben und G einen reaktiven Rest darstellt,

umsetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher A, B, G, Z, m und n die angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

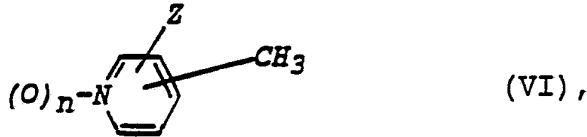


in welcher

R, X und Y die angegebene Bedeutung haben,

umsetzt, oder

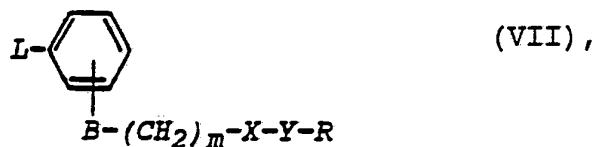
c) für den Fall, daß A die Gruppe -CH=CH- bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



in welcher

Z und n die angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in welcher

B, X, Y, R und m die angegebene Bedeutung haben und L eine Formylgruppe oder ein reaktives Derivat hiervon darstellt,

umsetzt,

und anschließend gewünschtenfalls einen Substituenten R in einen anderen, durch die Definition gegebenen Substituenten R oder eine Gruppe A in eine andere durch die Definition gegebene Gruppe A überführt oder den Pyridinstickstoff oxidiert und die erhaltene Verbindung der Formel I gewünschtenfalls durch Umsetzung mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen in ein Salz umwandelt.

3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1, neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung allergischer Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/02249

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int.Cl.5 C07D 401/12; C07D 213/57; C07D 213/55; C07D 213/30 A61K 31/44; //(C07D 401/12,257/00,213/00)				
II. FIELDS SEARCHED				
Minimum Documentation Searched ⁷				
Classification System	Classification Symbols			
Int.Cl.5	C07D; A61K			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸				
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹				
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³		
X	FR, A, 2 445 319 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 July 1980; see claims 1, 139, 140; examples 3, 4, 10, 12; & DE, A, 2 951 786; 10 July 1980 cited in the application ---	1-3		
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Vol. 27, No. 2, February 1984, WASHINGTON US; pages 125-128 Y. HONMA ET AL: 'ANTIALLERGIC AGENTS. 3. N-(1H-TETRAZOL-5-YL)-2-PYRIDINECARBOXAMIDES.' see compounds 14, 39, 40. see tables II, III ---	1, 3, 4		
A	EP, A, 0 384 450 (VALEAS S.P.A. INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA) 29 August 1990 see claims 1, 44, 45; examples 4, 18-21 ---	1, 3, 4		
A	EP, A, 0 318 083 (MERCK FROSST CANADA INC.) 31 May 1989; see the whole document ---	1-4		
A	WO, A, 8 804 305 (MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG) 16 June 1988 see example 1 & DE, A, 3 641 024 16 June 1988 cited in the application ---	1, 2		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
IV. CERTIFICATION				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
26 February 1992 (26.02.92)	4 March 1992 (04.03.92)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
European Patent Office				

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 114, No. 7, 18 February 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 61941B, T. HAMAZAKI ET AL: 'Preparation of pyridines as leukotriene inhibitors.' page 674; see abstract & JP, A, 02 200 673 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 8 August 1990	1-4
A	----- CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 103, NO. 25, 23 December 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 215180, 'pyridine and pyrimidine derivatives as antiallergics.' page 883; see abstract & JP, A, 60 092 268 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) 23 May 1985 -----	1-4

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9102249
SA 53573**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 26/02/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2445319	25-07-80	JP-C- 1284565	09-10-85
		JP-A- 56025161	10-03-81
		JP-B- 60007982	28-02-85
		JP-C- 1483134	27-02-89
		JP-A- 55089266	05-07-80
		JP-B- 63028908	10-06-88
		CA-A- 1134828	02-11-82
		CH-A- 647762	15-02-85
		DE-A- 2951786	10-07-80
		FR-A, B 2510108	28-01-83
		GB-A, B 2039903	20-08-80
		US-A- 4271170	02-06-81
		US-A- 4317828	02-03-82
US-A- 4427682	24-01-84		
DE-A-2951786	10-07-80	JP-C- 1284565	09-10-85
		JP-A- 56025161	10-03-81
		JP-B- 60007982	28-02-85
		JP-C- 1483134	27-02-89
		JP-A- 55089266	05-07-80
		JP-B- 63028908	10-06-88
		CA-A- 1134828	02-11-82
		CH-A- 647762	15-02-85
		FR-A, B 2445319	25-07-80
		FR-A, B 2510108	28-01-83
		GB-A, B 2039903	20-08-80
		US-A- 4271170	02-06-81
		US-A- 4317828	02-03-82
US-A- 4427682	24-01-84		
EP-A-0384450	29-08-90	CA-A- 2010811	24-08-90
		JP-A- 2268181	01-11-90
		US-A- 5039684	13-08-91
EP-A-0318083	31-05-89	JP-A- 1168668	04-07-89
		US-A- 5004743	02-04-91
WO-A-8804305	16-06-88	DE-A- 3641024	16-06-88
		EP-A, B 0290591	17-11-88
		JP-T- 1501714	15-06-89

EPO FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82


**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9102249
SA 53573**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 26/02/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-3641024	16-06-88	WO-A- 8804305	16-06-88
		EP-A,B 0290591	17-11-88
		JP-T- 1501714	15-06-89
-----	-----	-----	-----
JP-A-02200673	08-08-90	None	
-----	-----	-----	-----
JP-A-60092268	23-05-85	None	
-----	-----	-----	-----

EPF FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 C07D401/12; A61K31/44;	C07D213/57; //(C07D401/12,257/00, 213/00)	C07D213/55; C07D213/30
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	C07D ; A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	FR,A,2 445 319 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25. Juli 1980 siehe Ansprüche 1,139,140; Beispiele 3,4,10,12 & DE,A,2 951 786 10. Juli 1980 in der Anmeldung erwähnt ---	1-3
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Bd. 27, Nr. 2, Februar 1984, WASHINGTON US Seiten 125 - 128; Y. HONMA ET AL.: 'ANTIALLERGIC AGENTS. 3. N-(1H-TETRAZOL-5-YL)-2-PYRIDINECARBOXAMIDES.' Siehe Verbindungen 14, 39, 40. siehe Tabellen II,III ---	1,3,4
A	EP,A,0 384 450 (VALEAS S.P.A. INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA) 29. August 1990 siehe Ansprüche 1,44,45; Beispiele 4,18-21 ---	1,3,4
-/-		
<p>⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
1 26. FEBRUAR 1992	- 4. 03. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	P. BOSMA 	

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 318 083 (MERCK FROSST CANADA INC.) 31. Mai 1989 siehe das ganze Dokument ---	1-4
A	WO,A,8 804 305 (MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG) 16. Juni 1988 siehe Beispiel 1 & DE,A,3 641 024 16. Juni 1988 in der Anmeldung erwähnt ---	1,2
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, no. 7, 18. Februar 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 61941B, T. HAMAZAKI ET AL.: 'Preparation of pyridines as leukotriene inhibitors.' Seite 674 ; siehe Zusammenfassung & JP,A,02 200 673 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 8. August 1990 ---	1-4
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 25, 23. Dezember 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 215180, 'Pyridine and pyrimidine derivatives as antiallergics.' Seite 883 ; siehe Zusammenfassung & JP,A,60 092 268 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) 23. Mai 1985 ---	1-4

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9102249
 SA 53573

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

26/02/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-2445319	25-07-80	JP-C- 1284565	09-10-85
		JP-A- 56025161	10-03-81
		JP-B- 60007982	28-02-85
		JP-C- 1483134	27-02-89
		JP-A- 55089266	05-07-80
		JP-B- 63028908	10-06-88
		CA-A- 1134828	02-11-82
		CH-A- 647762	15-02-85
		DE-A- 2951786	10-07-80
		FR-A, B 2510108	28-01-83
		GB-A, B 2039903	20-08-80
		US-A- 4271170	02-06-81
		US-A- 4317828	02-03-82
US-A- 4427682	24-01-84		
DE-A-2951786	10-07-80	JP-C- 1284565	09-10-85
		JP-A- 56025161	10-03-81
		JP-B- 60007982	28-02-85
		JP-C- 1483134	27-02-89
		JP-A- 55089266	05-07-80
		JP-B- 63028908	10-06-88
		CA-A- 1134828	02-11-82
		CH-A- 647762	15-02-85
		FR-A, B 2445319	25-07-80
		FR-A, B 2510108	28-01-83
		GB-A, B 2039903	20-08-80
		US-A- 4271170	02-06-81
		US-A- 4317828	02-03-82
US-A- 4427682	24-01-84		
EP-A-0384450	29-08-90	CA-A- 2010811	24-08-90
		JP-A- 2268181	01-11-90
		US-A- 5039684	13-08-91
EP-A-0318083	31-05-89	JP-A- 1168668	04-07-89
		US-A- 5004743	02-04-91
WO-A-8804305	16-06-88	DE-A- 3641024	16-06-88
		EP-A, B 0290591	17-11-88
		JP-T- 1501714	15-06-89

EPO FORM P0073

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9102249
 SA 53573

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

26/02/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-3641024	16-06-88	WO-A- 8804305	16-06-88
		EP-A, B 0290591	17-11-88
		JP-T- 1501714	15-06-89
-----	-----	-----	-----
JP-A-02200673	08-08-90	Keine	
-----	-----	-----	-----
JP-A-60092268	23-05-85	Keine	
-----	-----	-----	-----

EPO FORM P0473