



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 04 726 T2 2007.08.09

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 556 371 B1

(51) Int Cl.⁸: C07D 401/12 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 04 726.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US03/22419

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 765 694.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/009583

(86) PCT-Anmeldetag: 15.07.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 29.01.2004

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 27.07.2005

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 19.04.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 09.08.2007

(30) Unionspriorität:

397459 P 19.07.2002 US

(73) Patentinhaber:

Winston Pharmaceuticals LLC, Newport Beach,
Calif., US; The Regents of the University of
California, Oakland, Calif., US; The U.S.
Government (represented by) The Department of
Veterans Affairs, Washington, D.C., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR

(72) Erfinder:

Garst, Michael E., Newport Beach, CA 92660, US;
Sachs, George, Encino, CA 91316, US; Shin, Jai
Moo, Northridge, CA 91326, US

(54) Bezeichnung: BENZIMIDAZOLDERIVATIVE UND IHRE VERWENDUNG ALS PRODRUGS FÜR PROTONENPUMPENHEMMER

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft verbesserte Prodrugs von Protonenpumpeninhibitoren, die als Antigeschwürmittel nützlich sind. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Prodrugs, die langsam hydrolysieren, um Protonenpumpeninhibitoren vom Benzimidazoltyp bereitzustellen, die exogen oder endogen die Magensäuresekretion inhibieren, eine verbesserte Löslichkeit in physiologischen Flüssigkeiten aufweisen und bei der Prävention und Behandlung entzündlicher Gastrointestinalerkrankungen bei Säugern, einschließlich dem Menschen, verwendet werden können.

Kurze Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Benzimidazolderivate, die für die Inhibition der Magensäuresekretion beabsichtigt sind, werden in den US-Patenten Nr. 4,045,563; 4,255,431; 4,628,098; 4,686,230; 4,758,579; 4,965,269; 5,021,433; 5,430,042; 5,708,017; 6,093,734 und 6,599,167 offenbart. Allgemein gesprochen wirken die Inhibitoren der Magensäuresekretion vom Benzimidazoltyp, indem sie eine Umanordnung durchlaufen zur Bildung thiophiler Arten, die dann kovalent an die Magen-H,K-ATPase binden, das Enzym, das im letzten Schritt der Protonenproduktion in den wandständigen Zellen beteiligt ist und inhibieren dadurch das Enzym. Verbindungen, die das Magen-H,K-ATPase-Enzym inhibieren, sind allgemein auf dem Gebiet als "Protonenpumpeninhibitoren" (PPI) bekannt.

[0003] Einige der Benzimidazolverbindungen, die das Magen-H,K-ATPaseenzym inhibieren können, haben eine substantielle Verwendung als Arzneimittel in der Humanmedizin gefunden und sind unter Namen wie LANSOPRAZOLE (US 4,628,098), OMEPRAZOLE (US 4,255,431 und 5,693,818), PANTOPRAZOLE (US 4,758,579) und RABEPRAZOLE (US 5,045,552) bekannt. Die durch Protonenpumpeninhibitoren behandelten Erkrankungen und insbesondere diejenigen, die durch die vier oben erwähnten Arzneimittel behandelt werden, beinhalten Magengeschwür, Sodbrennen, Rückflussösophagitis, erosive Ösophagitis, non-Ulcerdyspepsie, Infektion durch Helicobacter pylori, Laryngitis und Asthma unter anderen.

[0004] Während die Arzneimittel vom Protonenpumpeninhibitortyp einen substantiellen Fortschritt auf dem Gebiet der Human- und Veterinärmedizin repräsentieren, sind sie nicht völlig frei von Schwierigkeiten oder Nachteilen. Die Schwierigkeiten bei den gegenwärtig verwendeten Protonenpumpeninhibitor (PPI)-artigen Arzneimitteln können am besten durch eine detailliertere Beschreibung ihrer Wirkungsweise erklärt werden, der Erkrankungen oder Zustände, gegen die sie verwendet werden und den Umständen ihrer Anwendung. So beinhalten säurebezogene Erkrankungen eine erosive Ösophagitis, einen Ösophagusrückfluss, Magen- und Duodenumgeschwüre, non-Ulcerdyspepsie und Infektionen durch Helicobacter pylori, sind jedoch nicht hierauf begrenzt. Die gegenwärtige Therapie von allen diesen, außer einer Infektion mit H. pylori-Bakterien involviert eine Behandlung mit Arzneimitteln, die so entworfen sind, dass sie eine Säuresekretion unterdrücken, wobei eine Art von diesen die oben erwähnten Protonenpumpeninhibitoren sind.

[0005] Die gegenwärtig verwendeten Protonenpumpeninhibitoren sind Pyridylmethylsulfinylbenzimidazole (oder Verbindungen mit eng verwandter Struktur) mit einem angegebenen pK_a von 4,0 bis 5,0. Ihr Wirkungsmechanismus benötigt eine Anhäufung im sauren Raum der wandständigen Zelle (sekretorische feine Kanälchen, pH ca. 1,0) und eine darauffolgende Wasserstoffionen-katalysierte Umwandlung in die reaktive thiophile Art, die dazu in der Lage ist, die Magen-ATPase zu inhibieren, das Enzym, das zu einer effektiven Inhibition der Magensäuresekretion mit einem hohen therapeutischen Index führt. Aufgrund dieses Mechanismus benötigen die gegenwärtig verwendeten PPI-artigen Arzneimittel einen spezialisierten Gastroschutz, um für die Absorption im Duodenum aktiv zu bleiben. Aus diesem Grund und aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber Abbau im sauren Milieu des Magens sind orale Formulierungen der PPI-Arzneimittel enterisch beschichtet. Die Notwendigkeit einer enterischen Beschichtung ist ein Nachteil, da die enterische Beschichtung teuer und feuchtigkeitsempfindlich ist.

[0006] Aufgrund der Anforderung einer Anhäufung im sauren Raum der wandständigen Zelle ist die Säuresekretion für die Wirksamkeit der PPI-artigen Arzneimittel notwendig. Es wurde festgestellt, dass die Plasmahalbwertszeit dieser Arzneimittel zwischen 60 und 90 Minuten liegt. Alle Säurepumpen sind zu irgendeiner Zeit nicht aktiv, stattdessen sind nur ungefähr 75 % im Durchschnitt aktiv während der Zeit, in der das Arzneimittel im Blut vorliegt, folgend auf die orale Verabreichung. Es wurde durch die medizinischen Erfahrung festgestellt, dass bei einer gegenwärtig verwendeten einmal täglichen oralen Verabreichungstherapie die maximale Inhibition der stimulierten Säureausgabe ungefähr 66 % ist. Dies ist auf eine Kombination der kurzen Plasmahalb-

wertszeit des Arzneimittels, der limitierten Zahl von Säurepumpen, die während der Präsentation des Arzneimittels aktiv sind und den Turn-over der Säurepumpen zurückzuführen. In der gegenwärtigen Praxis ist es häufig nicht möglich, die nächtliche Säuresekretion durch eine abendliche Therapie mit oraler Verabreichung in geeigneter Weise zu kontrollieren, da sich das Arzneimittel von dem Plasma zu der Zeit verstreut hat, wenn die Säuresekretion nach Mitternacht etabliert wird. Das ideale Ziel für die Heilung von säurebezogenen Erkrankungen und die Behandlung einer *H. pylori*-Infektion (zusammen mit Antibiotika) wie auch für die Erleichterung von Symptomen von einer non-Ulcerdyspepsie würde eine vollständige Inhibition der Säuresekretion sein. Bei den gegenwärtig verwendeten PPI-artigen Arzneimitteln wird dies nur durch intravenöse Infusion erreicht; im Fall des Arzneimittels OMEPRAZOL macht dies eine intravenöse Infusion von 8 mg pro Stunde notwendig. Es besteht daher deutlich ein Bedarf auf dem Gebiet an einem Arzneimittel oder Arzneimitteln, die über den Mechanismus von PPI-artigen Arzneimitteln wirken, die eine vollständige Inhibition der Säuresekretion durch orale Therapie erreichen oder sich an diese annähern können.

[0007] Aufgrund der weniger als vollständigen Inhibition der Säuresekretion und einer weniger als 24-stündigen Inhibition durch orale Verabreichung, die durch die gegenwärtigen Dosierungsformen, von gegenwärtig verwendeten PPI-artigen Arzneimitteln erreicht wird, damit die Therapie für die Heilung von Magen- und Duodenumgeschwüren 4 bis 8 Wochen. Dies ist trotz der Tatsache, dass die Erzeugungszeit von Oberflächenzellen des Ösophagus, des Magens und des Duodenums ungefähr 72 Stunden beträgt. Unzweifelhaft ist die gegenwärtig beobachtete verlängerte Heilungszeit bei diesen Arzneimitteln auf die nicht-adäquate Säureunterdrückung und den säurebezogenen Schaden zurückzuführen. Das Vorstehende unterstreicht den Bedarf auf dem Gebiet an Arzneimitteln oder einem Arzneimittel, das über den Mechanismus von PPI-artigen Arzneimitteln wirkt, das eine vollständige Inhibition der Säuresekretion durch eine orale Therapie erreichen oder sich an diese annähern kann.

[0008] Als weiterer zutreffender Hintergrund der vorliegenden Erfindung betrachten die Anmelder das Konzept von Prodrugs, das auf dem Gebiet wohl bekannt ist. Allgemein gesprochen sind Prodrugs Derivate von per se-Arzneimitteln, die nach einer Verabreichung eine Umwandlung in die physiologisch aktive Art durchlaufen. Die Umwandlung kann spontan geschehen, wie z.B. als Hydrolyse in physiologischer Umgebung oder kann enzymkatalysiert sein. Unter der voluminösen wissenschaftlichen Literatur, die Prodrugs im allgemeinen betrifft, werden die vorstehenden Beispiele zitiert: Design of Prodrugs (Bundgaard H., Hrsg.) 1985, Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), Kapitel 1; Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities (Hans Bundgaard); Bundgaard et al., Int. J. of Pharmaceutics, 22 (1984) 45-56 (Elsevier); Bundgaard et al., Int. J. of Pharmaceutics, 29 (1986) 19-28 (Elsevier); Bundgaard et al., J. Med. Chem., 32 (1989) 2503-2507, Chem. Abstracts 93, 137935y (Bundgaard et al.); Chem. Abstracts 95, 138493f (Bundgaard et al.); Chem. Abstracts 95, 138592n (Bundgaard et al.); Chem. Abstracts 110, 57664p (Alminger et al.); Chem. Abstracts 115, 64029s (Buurt al.); Chem. Abstracts 115, 189582y (Hansen et al.); Chem. Abstracts 117, 14347q (Bundgaard et al.); Chem. Abstracts 117, 55790x (Jensen et al.); und Chem. Abstracts 123, 17593b (Thomsen et al.).

[0009] Soweit die gegenwärtigen Erfinder wissen, gibt es keine Prodrugs der Protonenpumpeninhibitoren, die gegenwärtig verwendet werden. Etliche US-Patente beschreiben jedoch Verbindungen, die als Prodrugs bestimmter Protonenpumpeninhibitoren wirken können. Insbesondere beschreibt das US-Patent Nr. 4,686,230 (Rainer et al.) Derivate von Pyridylmethylsulfinylbenzimidazolen, die eine Gruppe, die als "R₅" bezeichnet wird, auf einem der Benzimidazolstickstoffe beinhalten. Die R₅-Gruppe sollte unter physiologischen Bedingungen oder unter dem Einfluss eines Enzyms abgespalten werden, um die korrespondierende Verbindung mit einer freien NH-Bindung bereitzustellen (siehe Spalte 3 des US-Patents Nr. 4,686,230). Die US-Patente Nrn. 5,021,433 (Alminger et al.), 4,045,563 (Berntsson et al.), 4,965,269 (Brändström et al.) beschreiben auch Pyridylmethylsulfinylbenzimidazole, worin einer der Stickstoffe des Benzimidazolbestandteils einen Substituenten trägt, der sich unter physiologischen oder enzymatischen Bedingungen abspaltet. Das US-Patent Nr. 4,045,563 (Berntsson et al.) beschreibt N-Alkoxy carbonylbenzimidazolderivate.

[0010] Eine Veröffentlichung von Sih et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1991, Band 34, S. 1049-1062, beschreibt N-Acyloxyalkyl-, N-Alkoxy carbonyl-, N-(Aminoethyl)- und N-Alkoxyalkylderivate von Benzimidazolsulfoxid als Prodrugs von Protonenpumpeninhibitoren. Gemäß diesem Artikel zeigten diese Prodrugs eine verbesserte chemische Stabilität im festen Zustand und in wässrigen Lösungen hatten jedoch eine ähnliche Aktivität oder weniger Aktivität als die korrespondierenden Elternverbindungen mit einer freien Imidazol-N-H-Gruppe. Diese Veröffentlichung stellt keine Daten im Hinblick auf die Dauer der inhibitorischen Aktivität dieser Prodrugs bereit.

[0011] Das US-Patent Nr. 6,093,734 und die PCT-Veröffentlichung WO 00/109498 (veröffentlicht am 24. Fe-

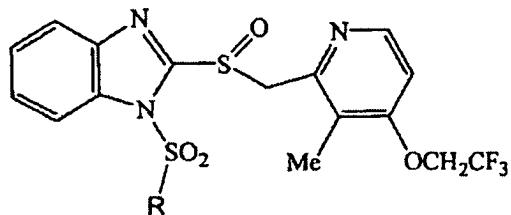
bruar 2000) beschreiben Prodrugs von Protonenpumpeninhibitoren, die einen substituierten Arylsulfonyl-Be- standteil beinhalten, angebunden an einen der Benzimidazolstickstoffe von Protonenpumpeninhibitoren mit ei- ner identischen Struktur zu Protonenpumpeninhibitor-Arzneimitteln, die unter den Namen LANSOPRAZOLE, OMEPRAZOLE, PANTOPRAZOLE und RABEPRAZOLE bekannt sind oder damit verwandt.

[0012] Die PCT-Veröffentlichung WO 02/30920 beschreibt Benzimidazolverbindungen, von denen gesagt wird, dass sie eine die Magensäuresekretion inhibierende Aktivität und Anti-H. pylori-Wirkungen aufweisen. Die PCT-Veröffentlichung WO 02/00166 beschreibt Verbindungen, von denen gesagt wird, dass sie Stickoxid (NO)-freisetzende Derivate von Protonenpumpeninhibitoren der Benzimidazolstruktur sind.

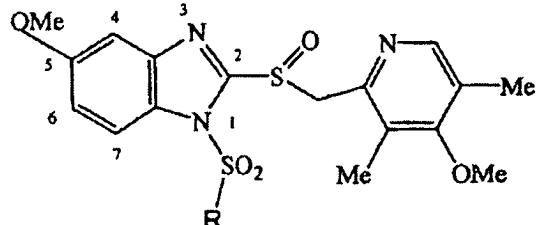
[0013] Die vorliegende Erfindung stellt einen weiteren Fortschritt auf dem Gebiet bereit, da sie Prodrugs der Protonenpumpeninhibitor-artigen Arzneimittel mit verbesserter Löslichkeit in physiologischen Flüssigkeiten und einer verbesserten Zellpenetration bereitstellt, und stellt Beweise für die Eignung der Prodrugs der Erfin- dung zur Verwendung als Prodrugs von Protonenpumpeninhibitoren bereit, mit verbesserter Wirksamkeit bei der Therapie von säurebezogenen Erkrankungen aufgrund einer Verlängerung der Gegenwart der Protonen- pumpeninhibitoren im Körper.

Zusammenfassung der Erfindung

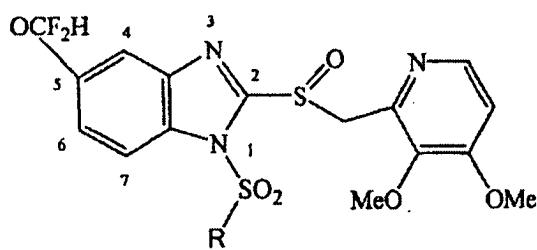
[0014] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel 1, Formel 2, Formel 3 und Formel 4



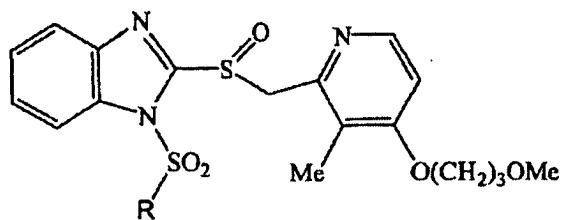
Formel 1



Formel 2

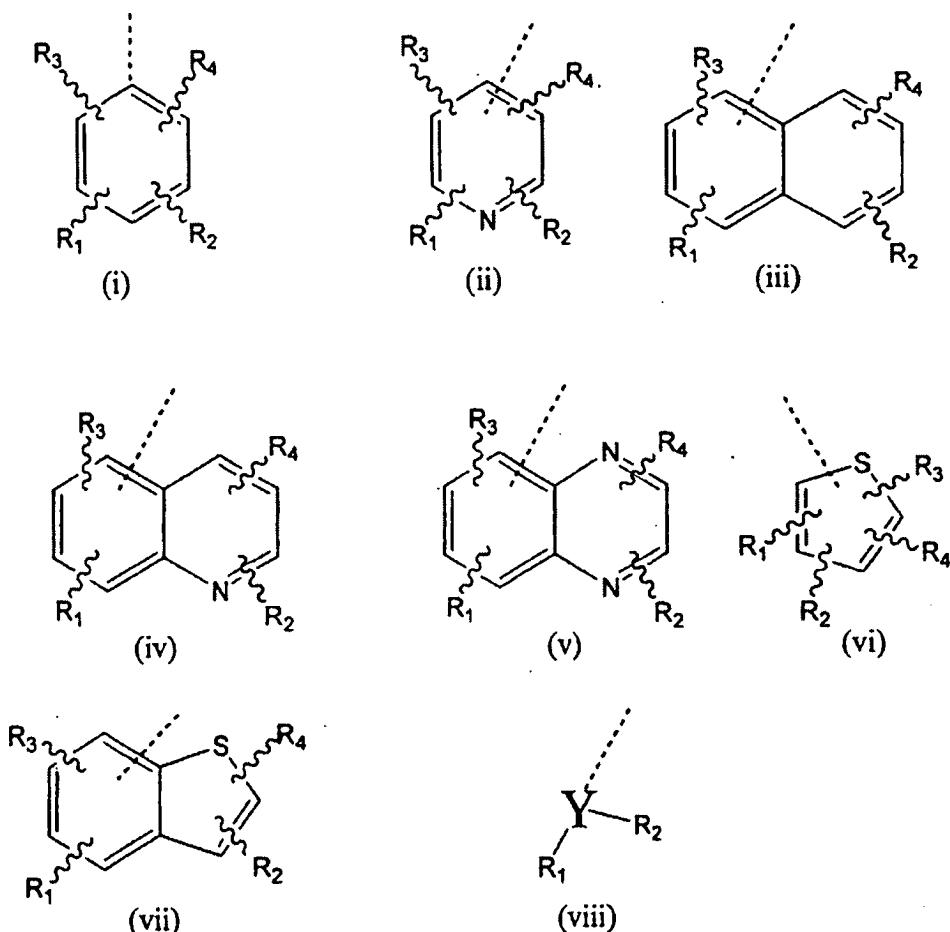


Formel 3



Formel 4

oder Isomere der Verbindungen der Formeln 2 und 3, worin die OCH₃ bzw. die HF₂CO-Gruppen mit der Posi- tion 6 des Benzimidazolrings verbunden sind, und worin R für die Gruppen ausgewählt aus den Formeln (i) bis (viii) steht; die gestrichelte Linie die Bindung repräsentiert, welche die R-Gruppe mit der SO₂-Gruppe verknüpft,



Y eine geradkettige oder verzweigtkettige disubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, oder Y gleich N ist;

R₁ und R₂ sind unabhängig voneinander H, eine geradkettige oder verzweigtkettige di- oder trisubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffen einschließlich 1 oder zwei R₅-Gruppen, oder ein geradkettiges oder verzweigtkettiges gesättigtes Kohlenwasserstoffgerüst mit nicht mehr als 12 Kohlenstoffen einschließlich 1 oder 2 R₅-Gruppen, sowie gegebenenfalls ferner enthaltend eine bis drei X-Gruppen, wobei X unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus -O-, -S-, -NR₆-, -NHCO-, -CONH-, -CONHCO-, -COO-, -OCO-, sowie einer disubstituierten Phenylgruppe, die gegebenenfalls mit einem oder zwei Halogenatomen oder mit einer oder zwei R₃-Gruppen substituiert sein kann; oder die R₅-Gruppe direkt am aromatischen oder heteroaromatischen Ring angebunden ist, ohne eine dazwischenliegende R₁- oder R₂-Gruppe, oder an die Y-Gruppe der Formeln (i) bis (viii) angebunden ist;

R₃ und R₄ sind unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, Fluoralkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, O-Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, O-Fluoralkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, S-Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, S-Fluoralkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen;

R₅ ist unabhängig H, COOH oder ein Tetrazolrest;

R₆ ist H oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen;

unter den Voraussetzungen, dass

mindestens eine der R₁- und R₂-Gruppen nicht H ist, und

mindestens ein R₅ nicht H ist und nicht mehr als zwei R₅-Gruppen COOH oder Tetrazol sind, wobei die Verbindung mindestens eine jedoch nicht mehr als zwei COOH- oder Tetrazolgruppen umfasst;

wenn Y gleich -N ist, dann ist keine der R₁- und R₂-Gruppen H;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Definitionen

[0015] Die Bezeichnung Alkyl betrifft alle denkbaren Gruppen, die als normales Alkyl, verzweigtkettiges Alkyl, Cycloalkyl und auch Cycloalkyl-Alkyl bekannt sind und umfasst diese.

[0016] Ein pharmazeutisch annehmbares Salz kann für jede Verbindung dieser Verbindung hergestellt werden, die eine Funktionalität aufweist, die ein Salz bilden kann, wie z.B. eine Carbonsäure, Tetrazol oder eine basische (beispielsweise eine Amin-) Funktionalität der Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Ein pharmazeutisch annehmbares Salz ist jedes Salz, das sich die Aktivität der Elternverbindung erhält und keine schädlichen oder ungeeigneten Wirkungen auf das Subjekt ausübt, dem es verabreicht und in dem Kontext, in dem es verabreicht wird.

[0017] Pharmazeutisch annehmbare Salze können von organischen oder anorganischen Basen abstammen. Das Salz kann ein mono- oder polyvalentes Ion sein. Von besonderem Interesse sind die anorganischen Ionen, Lithium, Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium. Organische Salze können mit Aminen hergestellt werden, insbesondere Ammoniumsalze, wie z.B. Mono-, Di- und Trialkylamine oder Ethanolamine. Salze können auch mit Koffein, Tromethamin und ähnlichen Molekülen gebildet werden. Salzsäure oder einige andere pharmazeutisch annehmbare Säuren können ein Salz mit einer Verbindung der Erfindung bilden, wenn die Verbindung eine basische Gruppe beinhaltet, wie z.B. ein Amin oder einen Pyridinring.

[0018] Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen können ein oder mehr chirale Zentren enthalten und können daher in enantiomerer und diastereomerer Form existieren. Der Umfang der vorliegenden Erfindung soll alle Isomere per se, Mischungen von Diastereomeren und razemische Mischungen von Enantiomeren (optische Isomere) ebenfalls umfassen.

Allgemeine Ausführungsformen

[0019] Die chemische Struktur der erfindungsgemäßen Verbindungen ist in breiten Bezeichnungen in der Zusammenfassung der Erfindung in Verbindung mit den Formeln 1 bis 4 dargestellt und beschrieben worden. Wie aus diesen Formeln ablesbar, sind die Verbindungen der Erfindung Pyridylmethylsulfinylbenzimidazole, substituiert in den Pyridin- und Benzimidazolbestandteilen auf dieselbe Weise wie bei den wohl bekannten Protonenpumpeninhibitor-Arzneimitteln LANSOPRAZOLE (US 4,628,098), OMEPRAZOLE (US 4,255,431 und 5,693,818), PANTOPRAZOLE (US 4,758,579) und RABEPRAZOLE (US 5,045,552). Die Beschreibungen in den US-Patenten Nrn. 4,628,098, 4,255,431, 5,693,818, 4,758,579 und 5,045,552 sind hier durch Inbezugnahme ausdrücklich inkorporiert.

[0020] Weiterhin, wie ablesbar im Zusammenhang mit den Formeln 1 bis 4 ist in den Verbindungen der Erfindung einer der Benzimidazolstickstoffe mit einer Gruppe (in Formeln 1 bis 4 als R bezeichnet) substituiert, die sich graduell unter physiologischen Bedingungen abspaltet und dadurch die Pyridylmethylsulfinylbenzimidazolverbindung bereitstellt, die eine freie NH-Funktion im Benzimidazolbestandteil aufweist. Die so erhaltene Verbindung, durch Spaltung der R-Gruppe, durchläuft dann eine säurekatalysierte Umordnung und stellt die thiophile Art bereit, die das H,K-ATPase-Enzym inhibiert, das an der Magensäureproduktion beteiligt ist. So sind die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die die R-Gruppe tragen, Prodrugs der Protonenpumpeninhibitorverbindungen, die auch durch die Formeln 1 bis 4 dargestellt werden könnten, worin jedoch die R-Gruppe als Wasserstoff bezeichnet werden würde. Für eine weitere Beschreibung von Prodrugs von Pyridylmethylsulfinylbenzimidazol-artigen Protonenpumpeninhibitor-Arzneimitteln, die ein substituiertes Arylsulfonyl oder einen substituierten Arylsulfonylbestandteil, angehaftet an einen der Benzimidazolstickstoffe, beinhalten, wird auf die US-Patent Nrn. 6,093,734, 6,599,167 und die PCT-Veröffentlichung WO 00/109498 verwiesen, wobei die Beschreibungen von diesen hier ausdrücklich inkorporiert sind. Wie durch die unten bereitgestellten Löslichkeitsdaten und verwandte Daten demonstriert, repräsentieren die erfindungsgemäßen Verbindungen eine signifikante Verbesserung gegenüber den Verbindungen des Stands der Technik, da sie signifikant löslicher in physiologischen Medien sind und daher signifikant besser bioverfügbar sein sollten.

[0021] Nun unter Bezugnahme auf die als R bezeichnete Gruppe, und dargestellt durch die Strukturformeln (i) bis (viii), werden Verbindungen bevorzugt, worin R ein substituiertes Phenyl (Formel (i)), substituiertes Pyridyl (Formel (ii)), substituiertes Naphthyl (Formel (iii)) oder substituiertes Thienyl (Formel (vi)) darstellt. Gegenwärtig werden diejenigen Verbindungen noch mehr bevorzugt, worin R ein substituiertes Phenyl (Formel (i)) darstellt.

[0022] Unter Bezugnahme auf die als R₃ und R₄ in Formeln (i) bis (vii) bezeichneten Variablen werden erfindungsgemäße Verfahren gegenwärtig bevorzugt, worin diese Variablen unabhängig gewählt sind aus H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, CF₃, CH₃O und OCF₃. Vorzugsweise ist mindestens einer dieser Substituenten nicht Wasserstoff und bevorzugt befinden sich diese Substituenten an dem Kohlenstoff oder Kohlenstoffen, der/die benachbart zu dem Kohlenstoff lokalisiert ist/sind, der/die mit der Sulfonylgruppe verbunden ist/sind. In vielen der gegenwärtig besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen, worin R Phenyl

ist, befinden sich diese Kohlenstoffe in ortho-Position relativ zur Sulfonylgruppe. Wie von dem Fachmann erkannt werden wird, können die R_3 - und R_4 -Substituenten elektronisch und sterisch die Spaltungsrate oder die Hydrolyse der Sulfonylgruppe vom Benzimidazolkern beeinflussen und dadurch die Bioverfügbarkeit der Prodrugs der vorliegenden Erfindung beeinflussen. Wenn sich die R_3 - und R_4 -Substituenten wie in etlichen bevorzugten Ausführungsformen in ortho-(oder vergleichbarer)Position relativ zur Sulfonylgruppe befinden, dann ist die sterische Masse oder das Fehlen der sterischen Masse dieser Substituenten insbesondere für die Beeinflussung der Hydrolyserate der Sulfonylgruppe vom Benzimidazolbestandteil signifikant. Bei etlichen der gegenwärtig bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen ist R Phenyl (Formel (i)), und R_3 und R_4 sind beide Methyl und besetzen die ortho- und ortho'-Positionen am Phenylring. In anderen Beispielen der bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen ist R Phenyl, eine der R_3 - und R_4 -Gruppen ist H, und die andere ist Isopropyl. Die ortho- und ortho'-Methyl- und die ortho-Isopropyl-Substituenten verlangsamen die Hydrolyserate relativ zu einer Verbindung von ansonsten vergleichbarer Struktur, der diese ortho- und ortho'-Substituenten fehlen.

[0023] Unter Bezugnahme auf die Variablen R_1 und R_2 ist es ein wichtiges Merkmal der erfindungsgemäßen Verbindungen, dass eine oder beide dieser Gruppen eine Carbonsäure-(oder ähnliche saure Tetrazol-)Funktion beinhaltet. Der Zweck der Funktion des Carbonsäurebestandteils, der in diesen Variablen in der Verbindung der Erfindung beinhaltet ist, ist derjenige, dass die Verbindungen in wässrigen physiologischen Flüssigkeiten bei physiologischen pHs löslicher gemacht werden als die Prodrugs von Pyridylmethylsulfinylbenzimidazol-Protonenpumpeninhibitoren aus dem Stand der Technik. Allgemein gesprochen wird es im Umfang der vorliegenden Erfindung erwünscht, dass der pKa des Carbonsäure-(oder Tetrazol-)Bestandteils der erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Bereich von 2 bis 6 liegt, noch bevorzugter sollte der pKa in einem Bereich von 2 bis 4 liegen und besonders bevorzugt ist der pKa ungefähr 3. Ein oder zwei Carbonsäurebestandteile, angehaftet an die R_1 - und/oder die R_2 -Substituenten stellen den gewünschten pKa bereit und daher die gewünschte Löslichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Fachmann auf dem Gebiet wird erkennen, dass die Säure des Carbonsäurebestandteils durch die elektronischen Wirkungen anderer Gruppen in der Nachbarschaft beeinflusst wird, insbesondere dann, wenn der Carbonsäurebestandteil direkt an einen aromatischen Ring angehaftet ist. Es wird auch erkannt werden, dass der Tetrazolring einen oder beide Carbonsäurebestandteil(e) substituieren kann und weiterhin, dass physiologisch annehmbare Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen dieselbe oder sogar eine bessere Löslichkeit in physiologischen Flüssigkeiten als die korrespondierenden freien Säuren aufweisen können.

[0024] Die Anforderung der vorliegenden Erfindung, dass nämlich eine oder beide der R_1 - und R_2 -Gruppen mindestens eine, aber nicht mehr als eine Gesamtzahl von zwei Carbonsäure-(oder Tetrazol)-Bestandteilen beinhalten (oder das pharmazeutisch annehmbare Salz) kann mit einer großen Vielzahl oder Kombination von R_1 - und R_2 -Gruppen entsprochen werden. Beispielsweise kann eine dieser beiden Gruppen ein H bedeuten, in welchem Fall die andere Gruppe eine oder zwei Carbonsäure-(oder Tetrazol)-Funktionen (oder das pharmazeutisch annehmbare Salz) beinhaltet. Alternativ kann jeder der R_1 - und R_2 -Reste eine Carbonsäure-(oder Tetrazol-)Funktion (oder das pharmazeutisch annehmbare Salz) beinhalten. Die Carbonsäure-(oder Tetrazol-)Funktionen, im Zusammenhang mit den Formeln (i) bis (viii) als R_5 bezeichnet, können direkt an die aromatischen oder heteroaromatischen Ringe angehaftet sein (Formeln (i) bis (vii)) oder an die Y-Gruppe (Formel (viii)) oder eine oder beide der R_1 - und R_2 -Gruppen können ein Kohlenwasserstoff-"Skelett" oder einen "-Rahmen" beinhalten, der direkt an die aromatischen Ringe (Formeln (i) bis (vii)) oder die Y-Gruppe (Formel (viii)) angebunden ist. Alternativ kann das Kohlenwasserstoff-Skelett oder der -Rahmen selbst an die aromatischen oder heteroaromatischen Ringe (Formeln (i) bis (vii)) oder die Y-Gruppe (Formel (viii)) durch eine Intermediether-, Thioether-, Amino-, Ester- oder Amidfunktion angehaftet sein. Diese Funktionen werden durch die Variable X in der Beschreibung der Verbindungen in dem zusammenfassenden Abschnitt dieser Anmeldung für ein Patent dargestellt.

[0025] Weiterhin können die Ether-, Thioether-, Amino-, Ester- oder Amidfunktion oder -funktionen an ein oder mehr Stellungen im Kohlenwasserstoffskelett oder -rahmen beinhaltet sein, in welchem Fall der/die Carbonsäure-(oder Tetrazol-)Bestandteil oder Bestandteile an die R_1 - und/oder R_2 -Gruppen gebunden sind, oder von diesen "getragen" werden, die selbst Ether-, Thioether-, Amino-, Ester- oder Amidbindungen beinhalten. Jede Kombination dieser Bindungen kann zur Bereitstellung von Verbindungen im Umfang der Erfindung geeignet sein. Weiterhin kann das Skelett oder der Rahmen selbst linear oder verzweigt-kettig sein und die Verzweigung kann auf Kohlenstoff-an-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-an-X-Gruppen-Bindungen zurückzuführen sein.

[0026] Mit dem Verständnis, dass die R_1 - und R_2 -Gruppen unabhängig gewählt sein können und auf derartige Weise, dass mindestens eine, aber nicht mehr als zwei Carbonsäure-(oder Tetrazol-)Funktionen in den Ver-

bindungen der Erfindung vorliegen, dienen die folgenden als Beispiele für bevorzugte Ausführungsformen der R₁- und R₂-Gruppen:

- (1) H,
- (2) (CH₂)_mR₅,
- (3) (CH₂)_m(CH(R₅)(CH₂)_n[CH(R₅)_q(CH₂)_oCH₃],
- (4) X(CH₂)_mR₅,
- (5) X(CH₂)_mCH(R₅)[CH₂)_nCH(R₅)]_q(CH₂)_oCH₃,
- (6) (CH₂)_mX(CH₂)_pCH(R₅)[(CH₂)_nCH(R₅)_q(CH₂)_oCH₃],
- (7) (CH₂)_mCH(R₅)(CH₂)_nX[(CH₂)_pCH(R₅)]_q(CH₂)_oCH₃,
- (8) (CH₂)_mX[(CH₂)_pCH(R₅)]_q(CH₂)_nCH(R₅)(CH₂)_oCH₃,
- (9) (CH₂)_m[CH(R₅)(CH₂)_n]X(CH₂)_pCH(R₅)(CH₂)_oCH₃,
- (10) X(CH₂)_mXCH(R₅)[(CH₂)_nCH(R₅)_q(CH₂)_oCH₃],
- (11) (CH₂)_m[CH(CH₂)₅(R₅)][(CH₂)_n[CH(CH₂)_s(R₅)]_q(CH₂)_oCH₃],
- (12) X[CH(CH₂)_s(R₅)]_mR₅,
- (13) X(CH₂)_n[CH(CH₂)_s(R₅)][CH(CH₂)_s(R₅)]_q(CH₂)_oCH₃,
- (14) (CH₂)_mX(CH₂)_p[CH(CH₂)_s(R₅)][CH(CH₂)_s(R₅)]_q(CH₂)_oCH₃,
- (15) (CH₂)_m[CH(CH₂)_s(R₅)][(CH₂)_nX[CH(CH₂)₈(R₅)]_q(CH₂)_oCH₃],
- (16) (CH₂)_mX[(CH₂)_p[CH(CH₂)_s(R₅)]_q(CH₂)_n[CH(CH₂)_s(R₅)][(CH₂)_oCH₃],
- (17) (CH₂)_m[(CH(CH₂)_s(R₅))[(CH₂)_n]X(CH₂)_p[CH(CH₂)_s(R₅)][(CH₂)_oCH₃],
- (18) X(CH₂)_mX[CH(CH₂)_s(R₅)][(CH₂)_n[CH(CH₂)_s(R₅)]]_q(CH₂)_oCH₃,
- (19) X(CH₂)_mC(CH₃)₂R₅
- (20) X(CH₂)_mX(CH₂)R₅

worin m eine ganze Zahl mit den Werten von 0 bis 6 ist;

n ist eine ganze Zahl mit den Werten 0 bis 5;

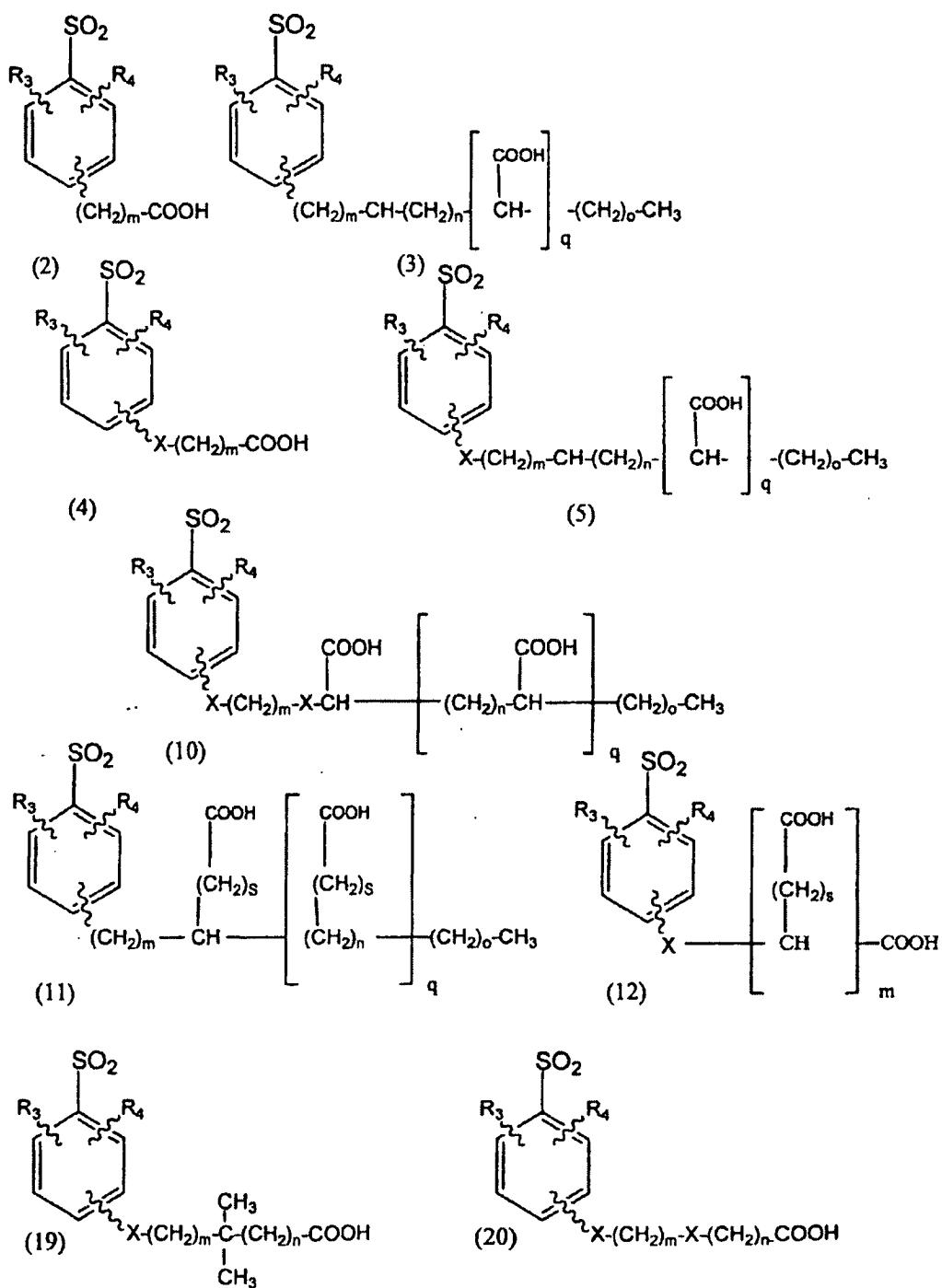
q ist eine ganze Zahl mit den Werten 0 oder 1, und

o ist eine ganze Zahl mit den Werten 0 bis 5,

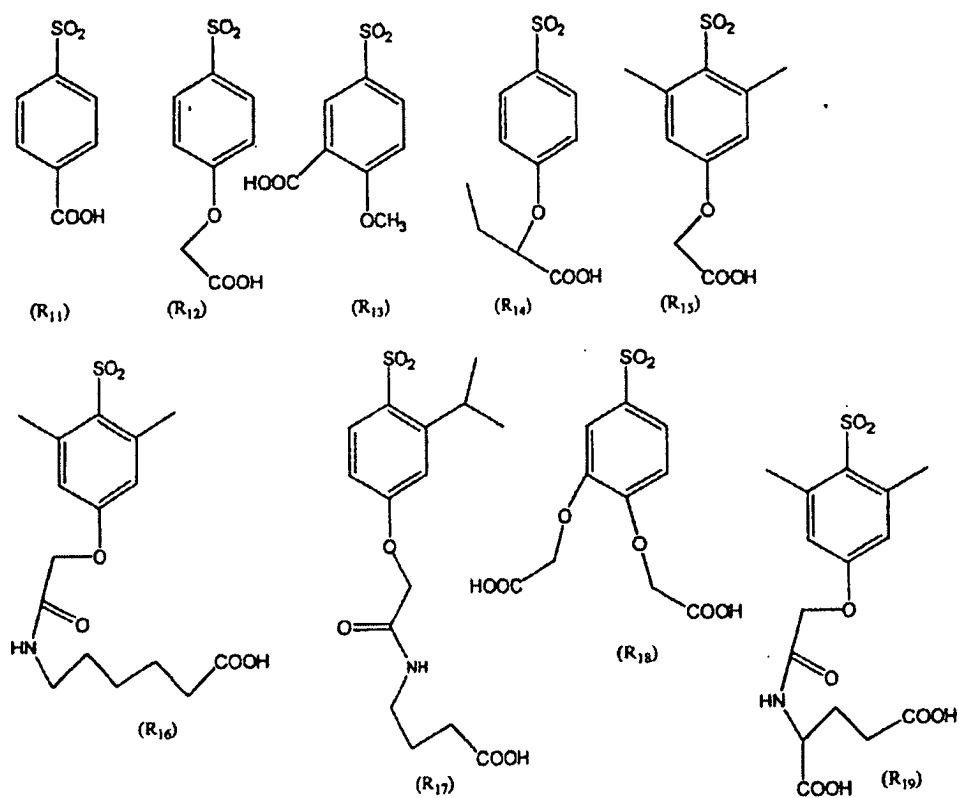
s ist eine ganze Zahl mit den Werten 0 bis 5,

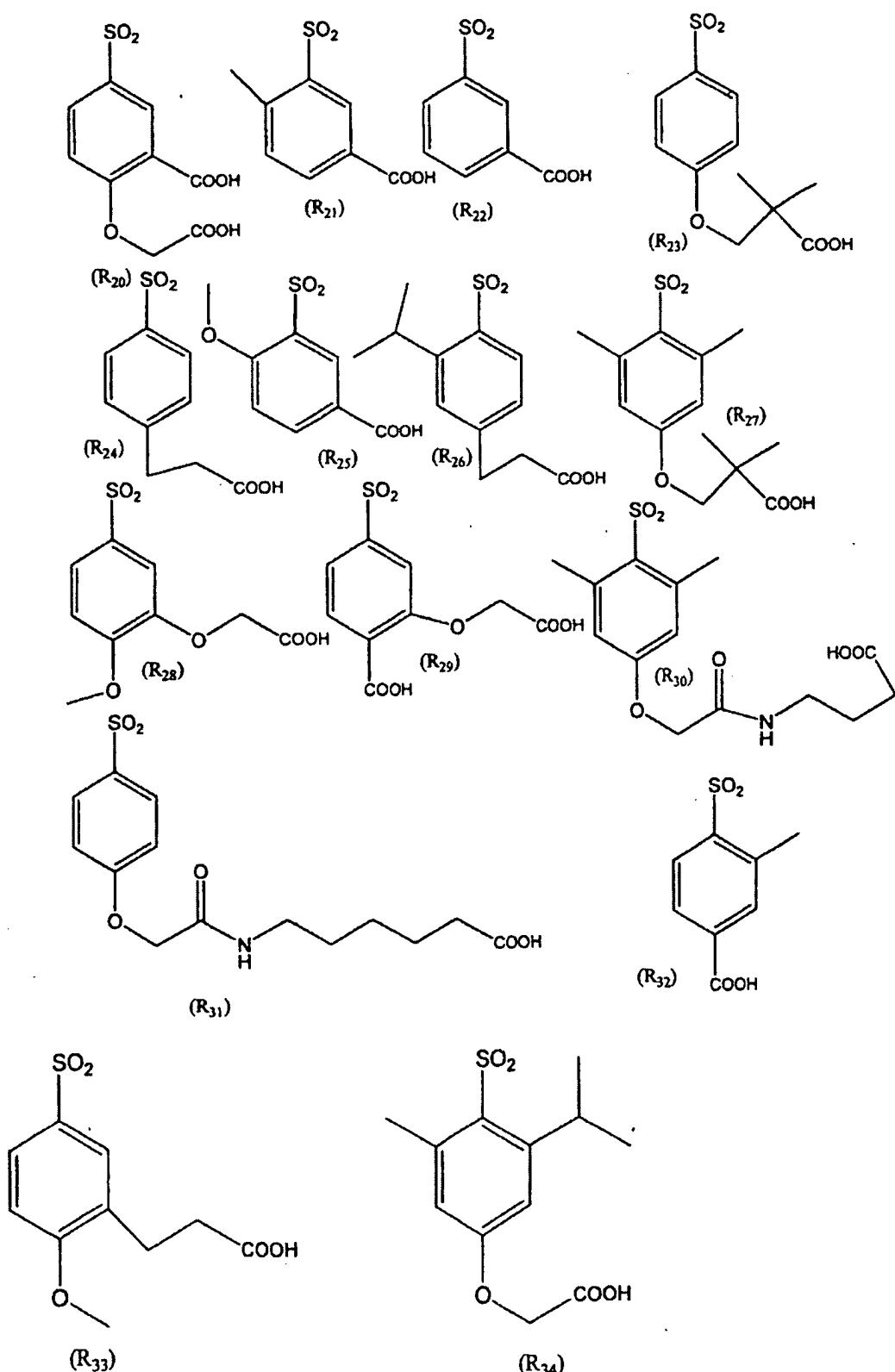
[0027] Die Summe der ganzen Zahlen m, n, q, o und s überschreitet nicht 12, und wobei die anderen Variablen die oben in Verbindung mit den Formeln 1 bis 4 definierten Bedeutungen aufweisen, wobei die in Verbindung mit den Formeln 1 bis 4 dargestellten Maßgaben mit der weiteren Maßgabe anzuwenden sind, dass die R₅-Gruppe nicht direkt an die O-, S-, NR₆-, NHCO-, CONH-, COO- oder OCO-Gruppe gebunden ist.

[0028] Unter Verwendung der substituierten Phenylsulfonylgruppe und COOH (für R₅) als bevorzugte Bestandteile in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden die folgenden Strukturformeln dargestellt, die nicht als Begrenzung sondern illustrativ und beispielhaft dargestellt sind, und die bevorzugten R₁- und R₂-Gruppen zeigen, bezeichnet als (2), (3), (4), (5), (10), (11), (12), (19) und (20) oben.



[0029] Die gegenwärtig besonders bevorzugten R-Gruppen, beinhaltet in den Verbindungen der Erfindung, sind unten dargestellt. Für eine bessere Bezugnahme werden diese bevorzugten Gruppen mit einer R-Bezeichnung identifiziert, die einen tiefgestellten Index trägt, wie z.B. "R₁₁, R₁₂ usw."





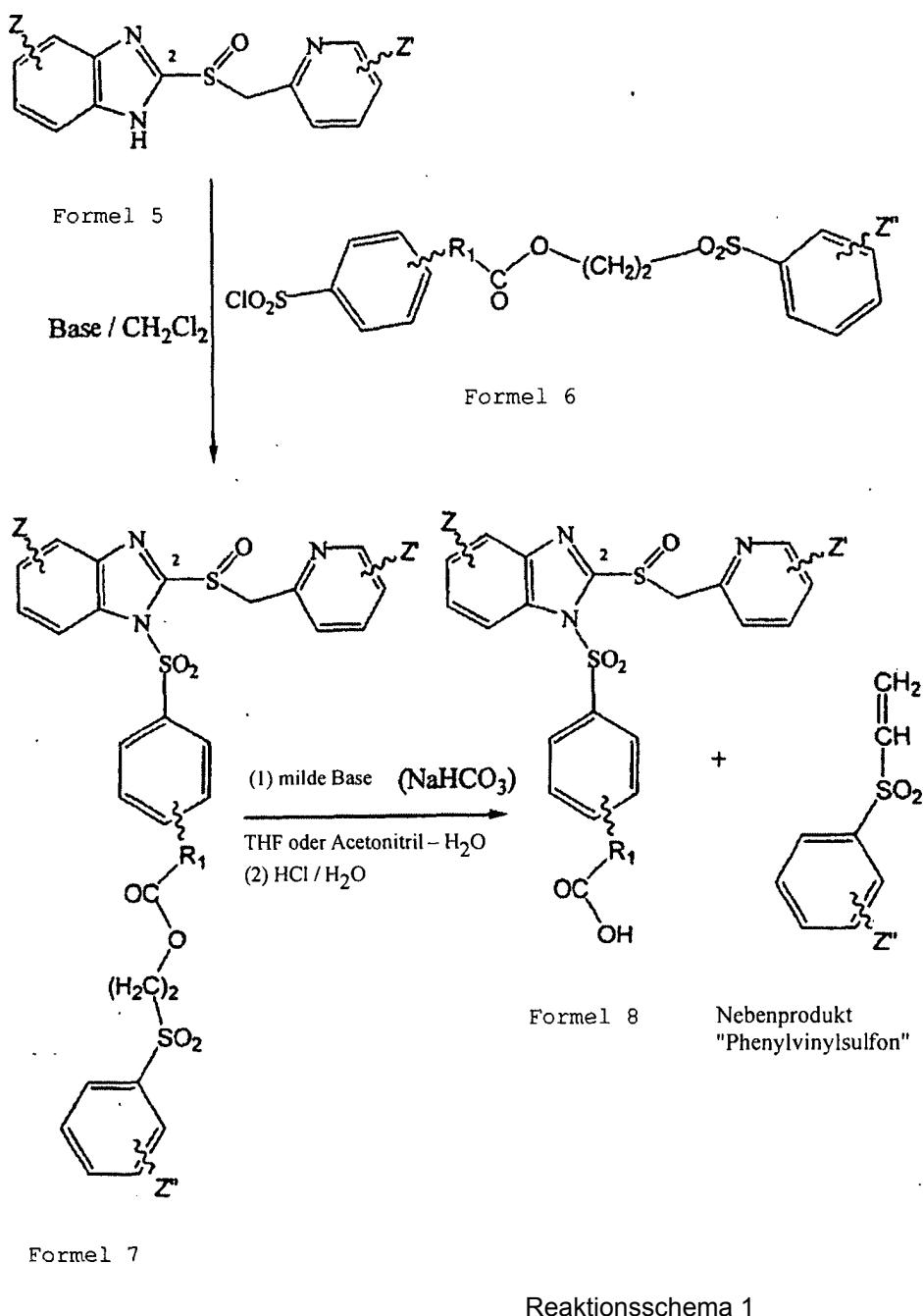
[0030] Die gegenwärtig besonders bevorzugten Verbindungen der Erfindung sind diejenigen, worin eine der R₁₁- bis R₃₄-Gruppen an den Benzimidazolbestandteil angehaftet ist, wie dargestellt in den Formeln 1 bis 4.

[0031] Strukturen spezifischer Beispiele der besonders bevorzugten Verbindungen der Erfindung werden unten bereitgestellt, zusammen mit der experimentellen Beschreibung der Präparation der spezifischen Beispiele.

Syntheseverfahrensweise

[0032] Allgemein gesprochen können die Verbindungen der Erfindung durch eine basenkatalysierte Hydroly-

se von substituierten oder unsubstituierten Phenylsulfonyl-Ethylestern von den Mono- oder Dicarbonsäuren hergestellt werden, die die erfindungsgemäßen Verbindungen bilden. Das allgemeine Verfahren des gegenwärtig bevorzugten Syntheseverfahrens ist in Reaktionsschema 1 dargestellt, worin zum Zwecke der Einfachheit einer Illustrierung die zu Formeln 1 bis 4 korrespondierenden Pyridylmethylsulfonylbenzimidazol-Bestandteile zusammen durch Formel 5 dargestellt werden, die Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylbestandteile von Formeln (i) bis (viii) durch eine Phenylgruppe illustriert sind, und nur die R₁-Gruppe (wie oben definiert) und nur die Monocarbonsäure dargestellt sind. Der Fachmann auf dem Gebiet wird jedoch einfach verstehen, dass das hier beschriebene Syntheseverfahren auf die Herstellung aller Verbindungen im Umfang der Erfindung angewandt werden kann, mit nur solchen Modifikationen, die dem Fachmann auf dem Gebiet im Hinblick auf die vorliegende Offenbarung sofort einsichtig sind. Unter Bezugnahme spezifisch auf die Formel 5 in Reaktionsschema 1 repräsentiert diese Formel die Pyridylmethylsulfinylbenzimidazolverbindungen, die als LANSOPRAZOLE, OMEPRAZOLE, PANTOPRAZOLE und RABEPRAZOLE bekannt sind. Die Variable Z repräsentiert H oder ein solchen Substituenten, der in dem Benzimidazol-Bestandteil in irgendeiner dieser Verbindungen vorliegen kann und Z' repräsentiert den Substituenten oder die Substituenten, die in dem Pyridinbestandteil dieser Protonenpumpeninhibitor-Arzneimittel vorliegen. Die Verbindung gemäß Formel 5 wird so mit einer Chlorsulfonylverbindung der Formel 6 in Gegenwart einer Base, wie z.B. Natriumhydrid, Triethylamin und Di(isopropyl)methylamin oder einer anderen geeigneten Base, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. CH₂Cl₂, umgesetzt. Die Verbindung von Formel 6 beinhaltet einen substituierten oder unsubstituierten Phenylsulfonylethylester des Carbonsäurebestandteils, der in den Verbindungen der Erfindung beinhaltet ist.

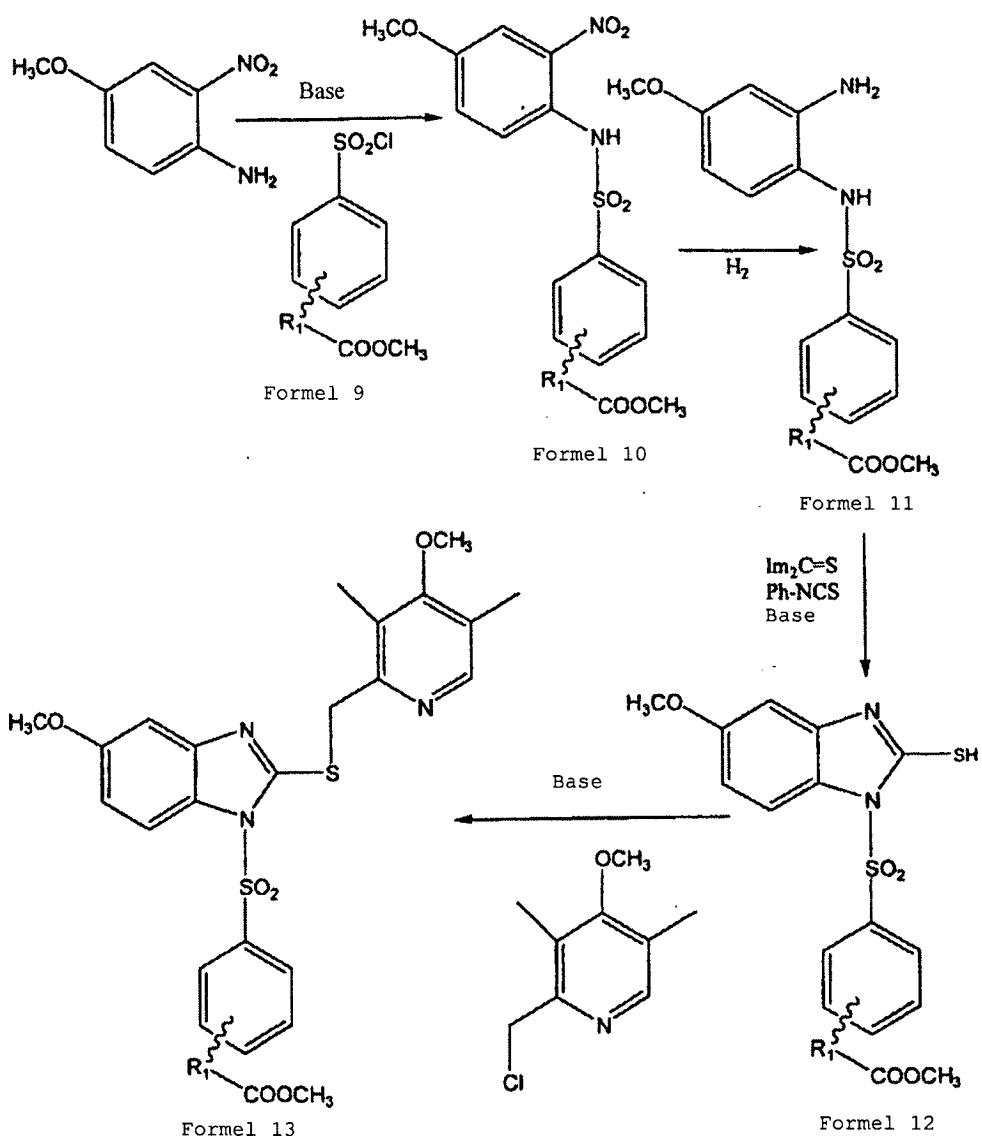


[0033] Der Substituent des Phenylsulfonylethylbestandteils ist durch das Symbol Z" angegeben, das in vielen bevorzugten Beispielen eine Methylgruppe in para-Position oder eine Nitrogruppe in meta-Position des Phenylrings ist. Die bevorzugten Verfahren zur Synthese der Chlorsulfonylverbindungen von Formel 6 sind in den unten dargestellten Reaktionsschemata illustriert und werden ebenfalls im Detail in Verbindung mit den spezifischen Beispielen beschrieben. Weiterhin und allgemeiner gesprochen, können Chlorsulfonylverbindungen im Umfang der Formel 6 durch Modifikationen der Reaktionen, wie hier dargestellt, erhalten werden, wie dem Fachmann auf dem Gebiet im Hinblick auf die breit zur Verfügung stehende chemische Patent- und wissenschaftliche Literatur einsichtig sein wird.

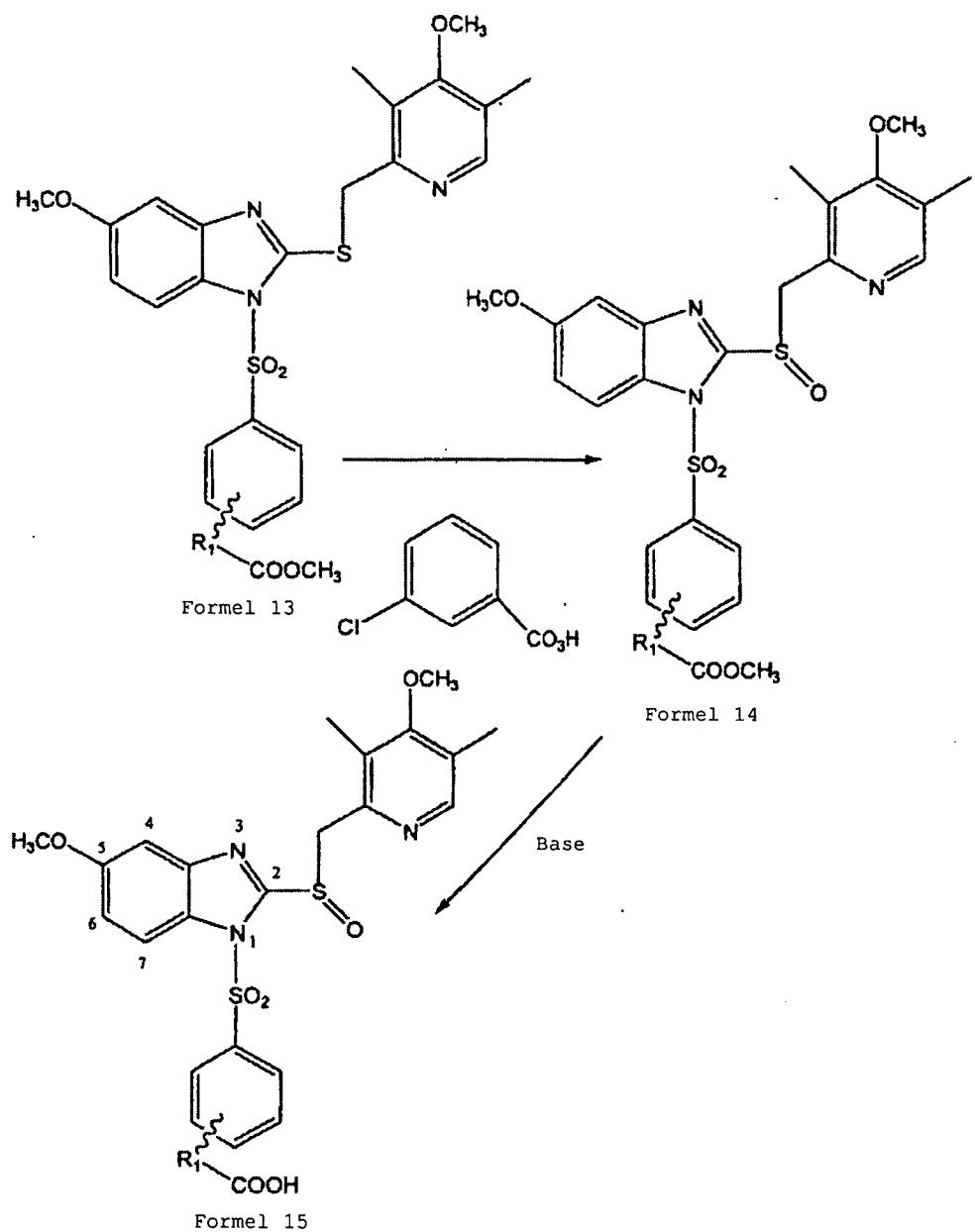
[0034] Die Reaktion der Pyridylmethylsulfinylbenzimidazolverbindungen von Formel 5 mit den Chlorsulfonylverbindungen von Formel 6 führt zu einer Bildung der Intermediate von Formel 7. Die Intermediate von Formel 7 werden in Gegenwart einer milden Base, wie z.B. NaHCO_3 , hydrolysiert, um das Natriumsalz der Verbindungen der Erfindung bereitzustellen. Ein Nebenprodukt dieser Reaktion ist ein substituiertes oder unsubstituiertes Phenylvinylsulfon, das in Reaktionsschema 1 dargestellt ist. Das Natriumsalz kann einfach in die freien Säureverbindungen der Erfindung umgewandelt werden, die (in ihrer vereinfachten Form) durch Formel 8 dar-

gestellt werden.

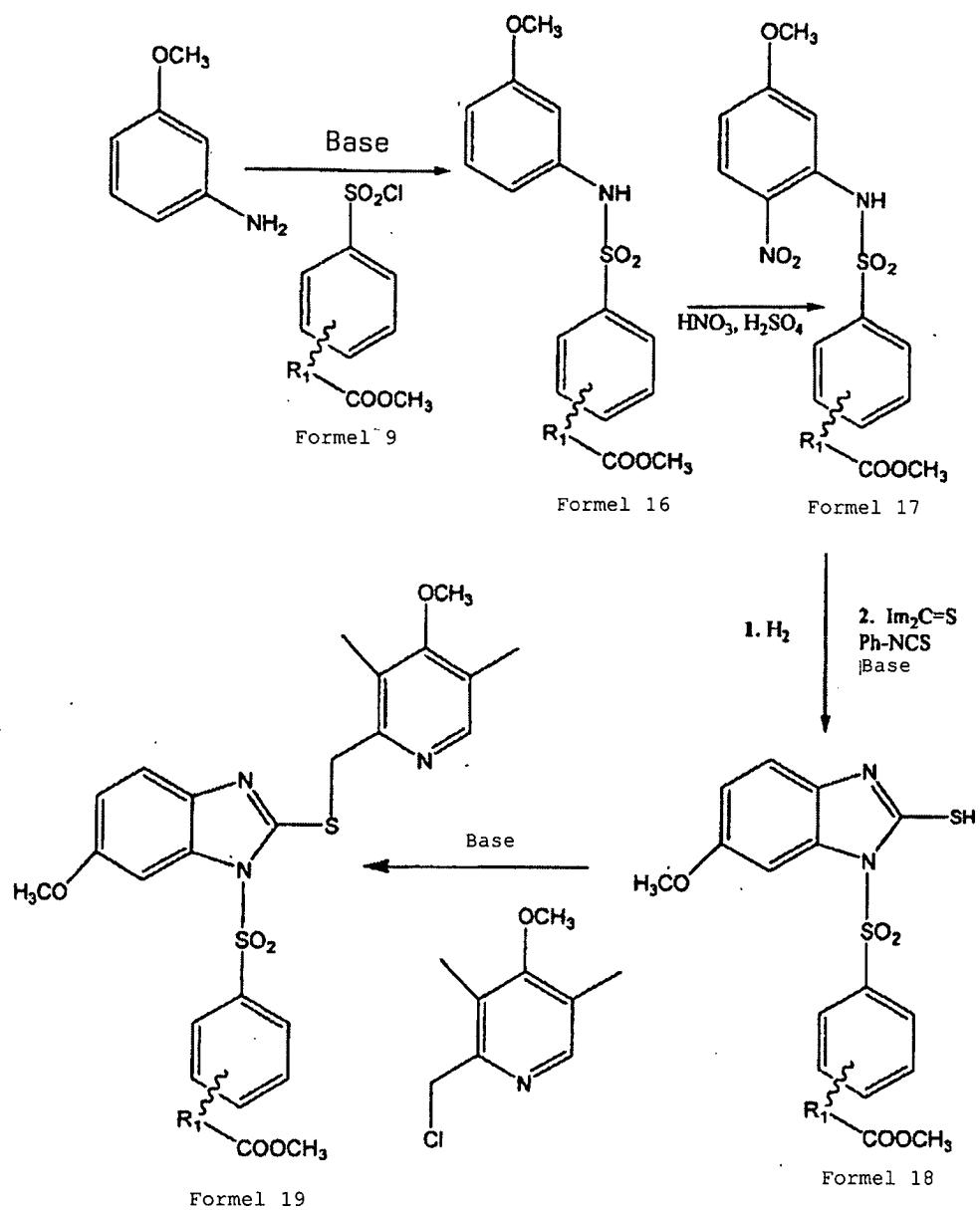
[0035] Die Verbindungen der Erfindung, die durch die Formeln 2 und 3 dargestellt werden, beinhalten einen Substituenten im Benzimidazolbestandteil, nämlich eine CH_3O -Gruppe (Formel 2, OMEPRAZOLE-Derivate) oder eine HF_2CO -Gruppe (Formel 3, PANTOPRAZOLE-Derivate). Aus diesem Grund ergibt die Reaktion von OMEPRAZOLE und PANTOPRAZOLE (in vereinfachter Form in Formel 5 dargestellt) mit den Chlorsulfonylverbindungen von Formel 6 zwei isomere Verbindungen, die beide allgemein gesprochen im Umfang der Erfindung liegen. Die beiden Isomere werden in der Regel, jedoch nicht notwendigerweise, in ungefähr einem 1:1-Verhältnis in der Reaktion gebildet, und es wurde gemäß der Erfindung festgestellt, dass die biologische Aktivität, Löslichkeit und insbesondere die Stabilität der Isomere sich in einigen Fällen auch signifikant unterscheiden kann. Obwohl die Isomere, falls dies gewünscht wird, voneinander durch Trenntechniken gemäß dem jetzigen Stand der Technik getrennt werden können, wie z.B. durch Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC), wurde ein effizienterer Syntheseweg ebenfalls entwickelt, um einzelne Isomere dieser Verbindung zu synthetisieren. Die Reaktionsschemata 1A und 1B offenbaren allgemeine Synthesewege, um die beiden einzelnen Isomere der OMEPRAZOLE-Derivate der Erfindung zu erhalten. Spezifische Syntheseschemata zur Herstellung bevorzugter einzelner Isomere der OMEPRAZOLE-Derivate der Erfindung werden dargestellt und in den spezifischen Beispielen beschrieben.



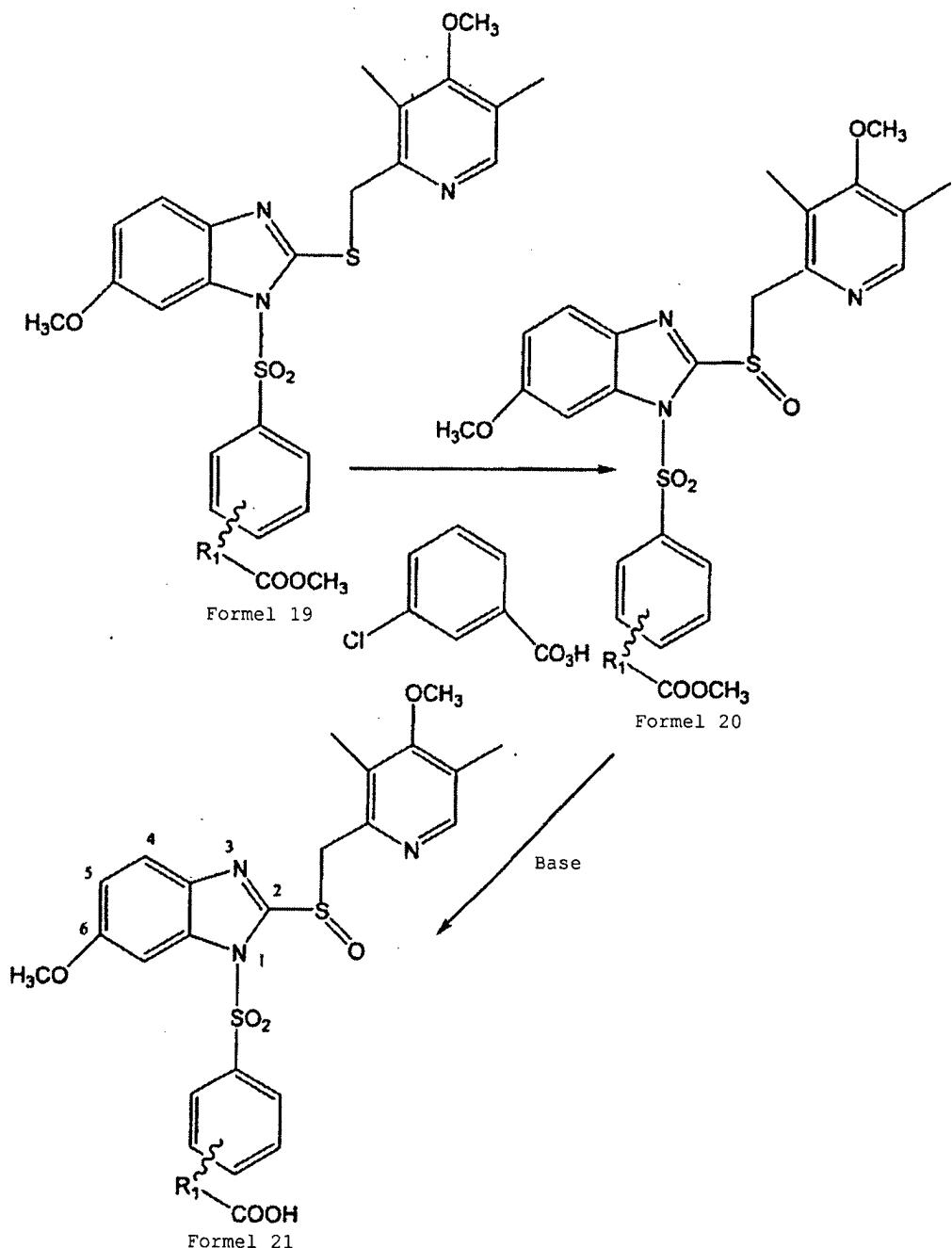
Reaktionsschema 1A



Reaktionsschema 1A Fortsetzung



Reaktionsschema 1B



Reaktionsschema 1B Fortsetzung

[0036] Unter Bezugnahme auf Reaktionsschema 1A wird 2-Nitro-4-methoxyanilin (erhältlich von Aldrich) mit einer Chlorsulfonylverbindung der Formel 9 umgesetzt. Wie in Verbindung mit Reaktionsschema 1, bezeichnet in den Reaktionsschemata 1A und 1B, ebenfalls zum Zwecke der Vereinfachung der Illustration, das Reagens von Formel 9 die Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylbestandteile der Formeln (i) bis (viii) nur durch eine beispielhafte Phenylgruppe und zeigt nur die R₁-Gruppe (wie oben definiert) und einen Ester, der zu einer Monocarbonsäure führt. Der Fachmann auf dem Gebiet wird jedoch einfach verstehen, dass die hier beschriebenen Syntheseverfahren auf die Präparation einzelner Isomere der OMEPRAZOLE-Derivate der vorliegenden Erfindung mit dem vollen Umfang der R-Gruppen angewandt werden können, als die Gruppe, die in Verbindung mit den Formeln 1-4 definiert ist.

[0037] Die Reaktion von 2-Nitro-4-methoxyanilin mit der Chlorsulfonylverbindung der Formel 9 stellt das Chlorsulfonyl-2-nitro-4-methoxyanilin-Derivat der Formel 10 bereit. Die Nitrogruppe der letzteren Verbindung wird im nächsten Reaktionsschritt zur Bereitstellung eines Chlorsulfonyl-2-amino-4-methoxyanilin-Derivats von Formel 11 reduziert. Das Chlorsulfonyl-2-amino-4-methoxyanilin-Derivat von Formel 11 wird dann durch Behandlung mit Thiocarbonyldiimidazol (Im₂C=S) (oder durch Behandlung mit Phenylisocyanat oder mit Thiophosgen) zur Bereitstellung eines 2-Thiobenzimidazolderivats gemäß Formel 12 einem Ringschluss unterzo-

gen, wobei die Methoxygruppe sich in 5-Position des Imidazolrings befindet und die Chlorsulfonylgruppe an den Stickstoff in 1-Position angebunden ist. Die Verbindung von Formel 12 wird mit 2-Chlormethyl-4-methoxy-3,5-dimethylpyridin zum Erhalt von einem N-1-Sulfonyl-5-methoxy-2-((4-methoxy-3,5-dimethyl(2-pyridyl)methylthio)-benzimidazol-Derivat von Formel 13 umgesetzt. Das Reagens 2-Chlormethyl-4-methoxy-3,5-dimethylpyridin oder sein Hydrochloridsalz kann durch Behandlung von 4-Methoxy-3,5-dimethylpyridin-Methanol mit Thionylchlorid erhalten werden. Die Thioetherbindung der Verbindung der Formel 13 wird auf das Sulfoxidniveau durch Behandlung mit 3-Chlorperoxybenzoësäure (meta-Chlorperbenzoësäure, m-CPBA) oder mit einem anderen geeigneten Oxidationsmittel zum Erhalt eines N-1-Sulfonyl-5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl(2-pyridyl)methylsulfinyl)-benzimidazol-Derivats von Formel 14 oxidiert. Die Behandlung der Verbindungen von Formel 14 mit einer Base verseift die Carbonsäureesterfunktion, angebunden an den Arylring des Chlorsulfonylbestandteils und ergibt die OMEPRAZOLE-Derivatverbindungen der Erfindung von Formel 15, worin die Methoxygruppe an die 5-Position des Benzimidazolbestandteils angebunden ist (reine Positionsisomere).

[0038] Reaktionsschema 1B illustriert ein Syntheseverfahren zu dem "anderen Isomer", worin die Methoxygruppe an die 6-Position des Benzimidazolbestandteils angehaftet ist. In diesem Schema wird 3-Methoxyanilin (erhältlich von Aldrich) mit dem Reagens von Formel 9 umgesetzt, um ein Chlorsulfonyl-3-methoxyanilin-Derivat von Formel 16 bereitzustellen. Das Chlorsulfonyl-3-methoxyanilin-Derivat von Formel 16 wird mit Salpetersäure in Gegenwart von Schwefelsäure behandelt, um ein Chlorsulfonyl-3-methoxy-6-nitroanilin-Derivat von Formel 17 bereitzustellen. Die Nitrogruppe der Verbindung der Formel 17 wird zu einer Aminogruppe reduziert, und das resultierende Chlorsulfonyl-3-methoxy-6-aminoanilin-Derivat wird durch Behandlung mit Thiocarbonylimidazol zum Erhalt eines 2-Thiobenzimidazolderivats von Formel 18 einem Ringschluss unterzogen, worin die Methoxygruppe sich in 6-Position des Imidazolrings befindet und die Chlorsulfonylgruppe an den Stickstoff in 1-Position angehaftet ist. Die Verbindung von Formel 18 wird dann derselben Folge von Reaktionen wie die Verbindung von Formel 12 in Reaktionsschema 1A unterworfen, um die OMEPRAZOLE-Derivatverbindungen der Erfindung von Formel 21 zu ergeben, worin die Methoxygruppe an die 6-Position des Benzimidazolbestandteils angebunden ist (reine Positionsisomere). Es wurde gemäß der vorliegenden Erfindung festgestellt, dass die Positionsisomere von Formel 21 dazu neigen, weniger stabil zu sein als die Positionsisomere von Formel 15.

[0039] Die in dem Abschnitt, der mit "Spezifische Beispiele" überschrieben ist, unten, inkorporierten Reaktionsschemata 2 bis 44 offenbaren die gegenwärtig bevorzugten Synthesewege zu beispielhaften bevorzugten Verbindungen der Erfindung.

Biologische Aktivität, Verabreichungswege

[0040] Ein signifikanter Vorteil der Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist derjenige, dass sie die aktiven Formen der Protonenpumpeninhibitoren spontan durch Hydrolyse in einem Säuger-(einschließlich menschlichen)Körper freisetzen können. Die Hydrolyse kann chemisch oder enzymatisch geschehen. Da die Verbindungen dieser Erfindung die aktive Form der Protonenpumpeninhibitor-Arzneimittel durch in vivo-Hydrolyse spontan freisetzen, können sie eine längere Dauer einer effektiven Arzneimittelkonzentration im Körper erreichen. So sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Prodrugs, die durch Hydrolyse im Körper in aktive Arzneimittel umgewandelt werden, und eine lange Dauer einer effektiven Konzentration bereitstellen. Die lange Dauer der inhibitorischen Aktivität durch spontane Hydrolyse der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht eine effektivere Inhibition der Magensauresekretion, was eine bessere Therapie von säurebezogenen Erkrankungen, wie oben definiert, ermöglicht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral zur Inhibition der Magensauresekretion verabreicht werden. Die typische tägliche Dosis der Verbindungen wird von verschiedenen Faktoren abhängen, wie z.B. den individuellen Anforderungen von jedem Patienten. Im allgemeinen werden orale und parenterale Dosierungen in einem Bereich von 5 bis 300 mg pro Tag liegen.

[0041] Der Fachmann wird einfach verstehen, dass für eine orale Verabreichung die Verbindungen der Erfindung mit pharmazeutisch annehmbaren Exzipienzen vermischt werden, die auf dem Gebiet per se wohl bekannt sind. Spezifisch kann ein Arzneimittel, das systemisch verabreicht werden soll, als Pulver, Pille, Tablette oder ähnliches oder als Sirup oder Elixier konfektioniert sein, die für die orale Verabreichung geeignet sind. Eine Beschreibung von Substanzen, die üblicherweise verwendet werden, um Tabletten, Pulver, Pillen, Sirups und Elixiere herzustellen, kann in etlichen Büchern gefunden werden, wie auch Abhandlungen, die auf dem Gebiet wohl bekannt sind, beispielsweise in Remington's Pharmaceutical Science, Ausgabe 17, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

[0042] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können mit bestimmten Mengen bekannter Protonen-

pumpeninhibitoren, z.B. LANSOPRAZOLE, OMEPRAZOLE, PANTOPRAZOLE oder RABEPRAZOLE, kombiniert werden, um eine Arzneimittel-Prodrug-Kombination bereitzustellen, und die Kombination wird für eine Inhibition der Magensäuresekretion verabreicht. So inhibiert anfänglich der Protonenpumpeninhibitor (Arzneimittel) die Magensäuresekretion des Patienten. Die vorher genannten bekannten und weit verbreitet verwendeten Protonenpumpeninhibitoren haben eine 60- bis 90-minütige Plasmahalbwertszeit. Da die effektiven Konzentrationen des Protonenpumpeninhibitors (Arzneimittels) durch den Stoffwechsel vermindert wird, durchläuft die Verbindung der vorliegenden Erfindung (Prodrug) kontinuierlich eine Hydrolyse und stellt eine neue aktive Inhibitorkonzentration im Säuger, einschließlich dem menschlichen Körper, für sehr viel längere Zeitspannen bereit und erhält diese als der nicht-modifizierte Protonenpumpeninhibitor. Dies führt zu einer schnelleren und effektiveren Inhibition der Säuresekretion.

[0043] Ein Nachteil vieler der gegenwärtig verwendeten Protonenpumpeninhibitoren ist derjenige, dass für die Therapie durch Injektion in einer flüssigen Form sie aus einem lyophilisierten Pulver in einem Medium mit einem hohen pH von ungefähr 9,5 bis 10,5 rekonstituiert werden müssen. Die Prodrugs der vorliegenden Erfindung überwinden den Nachteil der Benötigung eines rekonstituierenden Mediums mit einem solch hohen pH, da die Verbindungen der gegenwärtigen Erfindung zur Bildung einer injizierbaren Flüssigkeit in einem Medium mit einem pH von ungefähr 7 bis 8 rekonstituiert werden können. Es wird von dem Fachmann auf dem Gebiet einfach anerkannt werden, dass für die Verabreichung durch Injektion in flüssiger Form die Flüssigkeit, die das Arzneimittel rekonstituiert, eine pharmazeutisch annehmbare wässrige Lösung ist, die auf dem Gebiet per se bekannt ist. Solche pharmazeutisch annehmbaren Lösungen, die für die Verabreichung von Arzneimitteln in injizierbarer Form verwendet werden, werden beispielsweise in der Abhandlung PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Parenteral Medications, Band 2, herausgegeben durch K.E. Avis, H.A. Lieberman und L. Lachman (1992) beschrieben.

[0044] Unter den Vorteilen der Prä-Protonenpumpeninhibitor (P-PPI)-artigen Arzneimittel der vorliegenden Erfindung befindet sich ihre Fähigkeit, eine effektivere Behandlung der erosiven Ösophagitis und ebenfalls weniger schwere Rückflusserkrankungen bereitzustellen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass eine effektive Behandlung der erosiven Ösophagitis (und in einem geringeren Ausmaß von geringeren Rückflusserkrankungen) eine Prävention des Rückflusses des Magengehalts bei pH 3,0 oder sogar niedrigerem pH nötig macht. Die gegenwärtigen PPI-Arzneimittel ermöglichen etliche saure Exkursionen auf einen pH von < 2,0 pro Tag, was häufig zu einer moderaten bis schwachen Verbesserung der Symptome führt. Eine Heilung würde jedoch eine Erhöhung auf einen pH von mehr als 4,0 für ungefähr 16 Stunden pro Tag oder länger nötig machen, wenn die anderen 8 Stunden, wie bei den gegenwärtigen üblichen Behandlungen durch PPIs eine episodische Säure von einem pH von 3,0 oder weniger enthalten, neigen die Patienten dazu, sich weiterhin über Schmerzen zu beschweren. Die effektivere und fortgesetztere Säuresuppression durch die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung führt vermutlich zu einer substantiell besseren Behandlung dieser Erkrankung, wie auch eine schnellere Heilung aller säurebezogenen Erosionen oder Geschwüre.

[0045] Die Prä-Protonenpumpeninhibitor-(P-PPI)-artigen Arzneimittel der vorliegenden Erfindung stellen eine verbesserte duale Therapie für eine Auslöschung von *H. pylori* bereit. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die PPIs mit den zellteilungsabhängigen Antibiotika eine Synergie bilden, wie z.B. mit Amoxicillin (Zellwandbiosynthese) und Clarithromycin (Proteinsynthese), indem der Magenoberflächen-pH erhöht wird, um es zu ermöglichen, dass eine größere Fraktion der bakteriellen Population sich in einer Teilungs- oder Wachstumsphase befindet, während das Antibiotikum dem Magenlumen präsentiert wird. Ihre Wirkung auf den intragastrischen pH ist jedoch durch ihre Verweilzeit im Plasma begrenzt. Die Präprotonenpumpeninhibitor-(P-PPI)-artigen Arzneimittel der vorliegenden Erfindung können kontinuierlich den intragastrischen pH nahe an die Neutralität bei der gegenwärtigen einmal-täglich-Therapie erhöhen. Daher wird eine 100%ige Auslöschung der Bakterien bei einer dualen Therapie mit den Prodrugs der Erfindung erwartet (z.B. ein Prodrug von OMEPRAZOLE gemäß der Erfindung) plus ein effektives Antibiotikum, wie z.B. Amoxicillin.

[0046] Selbst eine Monotherapie für eine *H. pylori*-Auslöschung sollte vermutlich mit den Präprotonenpumpeninhibitor-(P-PPI)-artigen Arzneimitteln der vorliegenden Erfindung erfolgreich sein. Dies liegt darin, dass in Abwesenheit von Säure das Enzym *H. pylori*-Urease den Umgebungs-pH auf mehr als 8,3 erhöht, was für den Organismus toxisch ist. PPIs in den gegenwärtigen Formulierungen inhibieren das Wachstum oder die Gegenwart des Organismus im Antrum, aufgrund der Erhöhung des Antrum-pH auf nahe die Neutralität. Die Erhöhung des pH auf Neutralität wären 24 Stunden, wie sie durch die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung bewirkt werden kann, sollte vermutlich zu einer "Selbstauslöschung" der Bakterien führen.

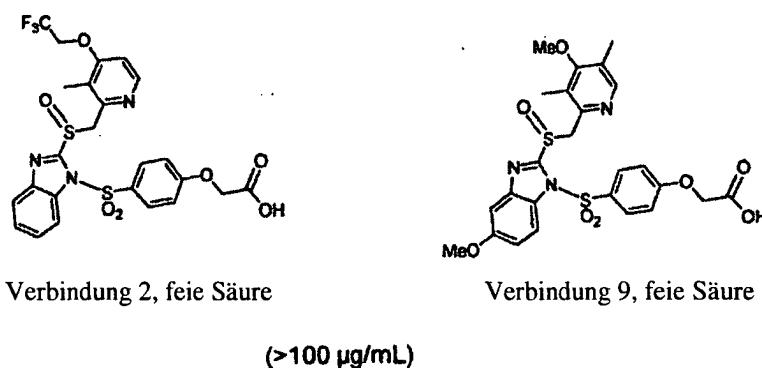
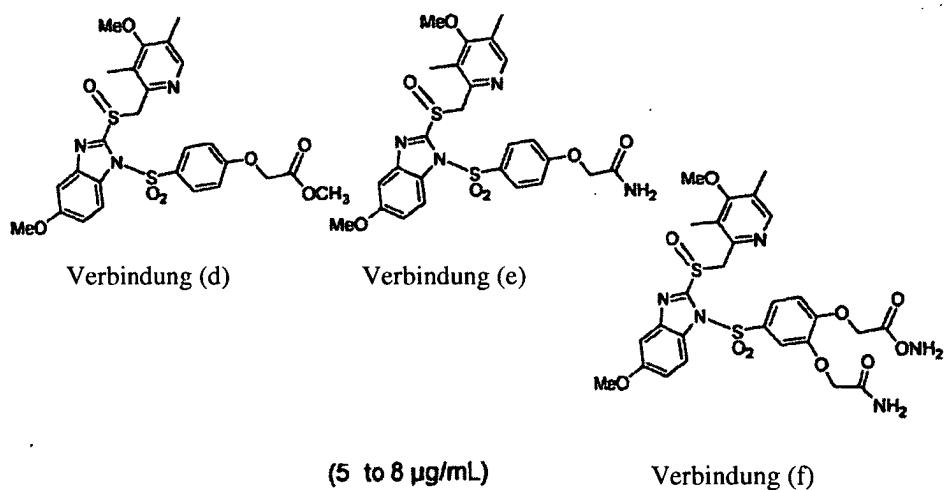
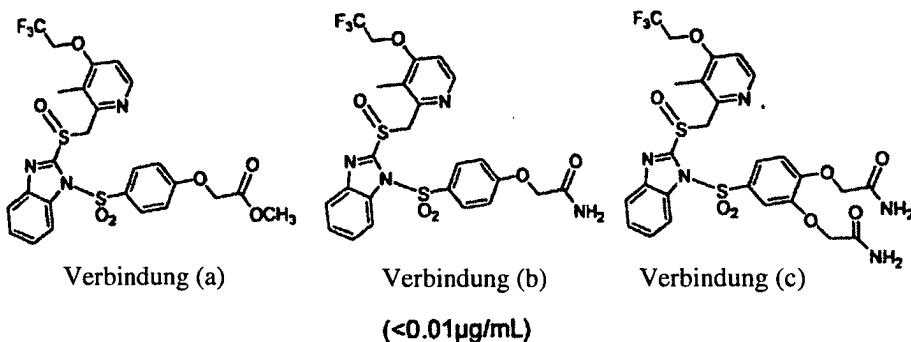
[0047] Ungefähr 30 % der Patienten mit Gastrointestinalstörungen erscheinen mit Symptomen ohne eine quantitativ zugrundeliegende Erkrankung (non-Ulcer-Dyspepsie). Der wahrscheinlichste Grund für diese Sym-

ptome ist eine obere gastrointestinale afferente Nervenempfindlichkeit gegenüber der Magensäure. Nur eine hoch effektive Inhibition der Säuresekretion oder selbst eine Säureentfernung kann diese Symptome verbessern, und dies kann mit den Arzneimitteln der vorliegenden Erfindung erreicht werden.

Löslichkeit und Stabilität

Löslichkeit

[0048] Ein weiterer signifikanter Vorteil der Protonenpumpeninhibitor-Prodrugs der vorliegenden Erfindung im Vergleich zu den Protonenpumpeninhibitor-Prodrugs, wie offenbart in den US-Patenten Nrn. 6,093,734, 6,559,167 und der PCT-Veröffentlichung WO 00/109498 und dem gesamten anderen Stand der Technik, ist ihre erhöhte Löslichkeit. Um dies zu illustrieren, ist die wässrige Löslichkeit von jeder der Verbindungen (a) bis (f) aus dem Stand der Technik wie unten dargestellt weniger als 0,01 µg pro Milliliter (< 0,01 µg/ml), wenn diese Stand der Technik-Verbindungen Prodrugs des Arzneimittels LANSOPRAZOLE (Verbindungen (a) bis (c)) sind und zwischen 5 und 8 µg pro Milliliter (5 bis 8 µg/ml), wenn diese Stand der Technik-Verbindungen Prodrugs des Arzneimittels OMEPRAZOLE sind (Verbindungen (d) bis (f)). Demgegenüber ist die Löslichkeit der freien Carbonsäuren der Verbindungen 2 bis 9 der Erfindung in destilliertem Wasser höher als 100 µg pro Milliliter (> 100 µg/ml).



[0049] Die Löslichkeit der Natriumsalze bestimmter exemplarischer Verbindungen der vorliegenden Erfin-

dung in einem Phosphat-gepufferten Salzpuffer mit pH 7,4 (50 mM Natriumphosphat, 10 mM KCl, 0,1 M NaCl) und auch in einem saureren Britton-Robinson-Puffer mit pH 3 (40 mM Essigsäure, 40 mM Phosphorsäure, 40 mM Borsäure, 36 mM NaOH und 19,6 mg/ml KCl) wurde ebenfalls bewertet. Die Ergebnisse in dem Puffer mit pH 7,4 sind in Tabelle 1 dargestellt. Wie sich aus Tabelle 1 ablesen lässt, erwiesen sich die getesteten Verbindungen als in dem Phosphat-gepufferten Salzlösungspuffer bei pH 7,4 hoch löslich. Die getesteten Verbindungen waren sehr viel weniger löslich in dem Britton-Robinson-Puffer bei pH 3, aber immer noch löslicher als die Stand der Technik-Verbindungen (a) bis (f). Dies ist im Hinblick auf die Tatsache verständlich, dass in dem Puffer mit pH 7,4 die Verbindungen der Erfindung ein Natriumsalz bilden, während die Verbindungen in dem Puffer mit pH 3 weniger lösliche freie Carbonsäuren sind. So sind eine Lösung eines Natriums oder anderen pharmazeutisch annehmbaren Salzes der Verbindungen der Erfindung oder anders ausgedrückt, die Verbindungen der Erfindung, bei pH 7 oder darüber hoch löslich und daher für eine Verabreichung durch intravenöse Injektion geeignet.

Tabelle 1: Löslichkeit bei 37°C

| Konzentration (mg/ml bei pH 7,4) | |
|----------------------------------|-----|
| Verbindung 1 | >30 |
| Verbindung 2 | >50 |
| Verbindung 3 | >50 |
| Verbindung 5 | >30 |
| Verbindung 8 | >30 |
| Verbindung 9 | >30 |
| Verbindung 12 | >50 |

Stabilität in Puffern

[0050] Die Stabilität der Verbindungen 1, 2, 3, 4 und 5 der Erfindung in wässriger Lösung (0,1 mg/ml) wurde in Britton-Robinson-Puffern von pH 3, pH 7 bzw. pH 9 untersucht. Eine Lösung mit einer 0,1 mg/ml-Konzentration jeder Verbindung in jedem Puffer wurde hergestellt, und die Lösungen wurden 1 Stunde bei 37°C gelagert und dann wurden die Konzentrationen der Testverbindungen durch HPLC bestimmt. Es wurde festgestellt, dass die Testverbindungen in wässriger Lösung unter neutralen Bedingungen stabil sind. Die Halbwertszeit der Hydrolyse bei pH 7 der Arzneimittel zum Erhalt des korrespondierenden Protonenpumpeninhibitor-Arzneimittels lag über 50 Stunden. Dies demonstriert, dass die Prodrugs per se für eine intravenöse Injektion stabil genug sind.

Stabilität im Plasma

[0051] Beispielhafte Testverbindungen (Prodrugs) der Erfindung wurden in Plasma bei 37°C inkubiert und die Konzentration der Verbindungen und auch der korrespondierenden Protonenpumpeninhibitorverbindungen (PPI) wurde durch ein Gradienten-HPLC-UV-Verfahren bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt. Obwohl die Halbwertszeiten der Testverbindungen in Plasma abhängig von ihrer Struktur variierten, wird nichtsdestotrotz deutlich, dass die Verbindungen der Erfindung im Plasma in den korrespondierenden Protonenpumpeninhibitor mit einer schnelleren Rate umgewandelt werden als der Hydrolyserate der Verbindung bei neutralem oder nahe neutralem pH. Dies demonstriert, dass die Prodrugs der Erfindung als Prodrugs bei intravenöser Injektion verwendet werden können und dass sie den aktiven Protonenpumpeninhibitor in vivo freisetzen.

Tabelle 2: Halbwertszeit der beispielhaften Verbindungen im Plasma

| Verbindung # | Rattenplasma | menschliches Plasma |
|---|--------------|---------------------|
| Verbindung 1 | 14 min | 12 min |
| Verbindung 2 | 18 min | (ND) |
| Verbindung 3 | 81 min | 10 min |
| Verbindung 4, Na-Salz | 98 min | 60 min |
| Verbindung 5 | 31 min | (ND) |
| Verbindung 6 | 52 min | 60 min |
| Verbindung 11 | 53 min | 14 min |
| Verbindung 12 | 78 min | 51 min |
| Mischung von Verbindung 16 und 17 (1:1) | 71 min | 58 min |
| Verbindung 27 | 14 min | (ND) |
| Mischung von Verbindung 31 und 32 (1:1) | 62 min | 40 min |
| Verbindung 36 | 19 min | (ND) |
| Verbindung 39 | 317 min | (ND) |

* (ND): die Halbwertszeit wurde nicht bestimmt

Inhibitorische Wirkung der Verbindungen der Erfindung auf die Magensäuresekretion bei der bewußten männlichen Ratte in Zeitintervallen Orale Verabreichung

[0052] Männliche Ratten (der Sprague-Dawley-Stamm) wurden in diesem Experiment verwendet. Das OMEPRAZOLE-Natriumsalz oder das LANSOPRAZOLE-Natriumsalz (20 mg) wurde in 10 ml 0,1 N NaHCO₃ suspendiert. 40 mg von jedem der Natriumsalze von Verbindung 1, Verbindung 2, Verbindung 3, Verbindung 4, Verbindung 6, Verbindung 9, Verbindung 12, Mischung (1:1) von Verbindung 16 und 17, Mischung (1:1) von Verbindung 18 und 19, Mischung (1:1) von Verbindung 20 und 21, Mischung (1:1) von Verbindung 22 und 23, Verbindung 27, Mischung (1:1) von Verbindung 34 und 35, und Verbindung 36 wurden in 10 ml von 50 mM Natriumphosphatpuffer, pH 7,4, gelöst. Die an die Ratten verabreichten Dosierungen waren die folgenden (µmol/kg Körpergewicht der Ratte: OMEPRAZOLE (10 µmol/kg), LANSOPRAZOLE (10 µmol/kg), Verbindung 1 20 µmol/kg, Verbindung 2 40 µmol/kg, Verbindung 3 20 µmol/kg, Verbindung 4 20 µmol/kg, Verbindung 6 20 µmol/kg, Verbindung 9 40 µmol/kg, Verbindung 12 40 µmol/kg, Mischung (1:1) der Verbindung 16 und 17 40 µmol/kg, Mischung (1:1) der Verbindung 18 und 19 40 µmol/kg, Mischung (1:1) of Verbindung 20 und 21 40 µmol/kg, Mischung (1:1) der Verbindung 22 und 23 40 µmol/kg, Verbindung 27 40 µmol/kg, Mischung (1:1) der Verbindung 34 und 35 40 µmol/kg, und Verbindung 36 40 µmol/kg. Diese Arzneimittelösungen wurden oral verabreicht.

[0053] 3 Stunden nach Verabreichung wurde in den Abdomen der Ratten eingeschnitten und der Pylorus wurde unter einer leichten Etheranästhesie ligiert. Histamin (30 mg/kg) und Carbachol (30 µg/kg) wurden für eine Säurestimulation subkutan injiziert. Direkt darauf wurde der Abdomen geschlossen. 2 Stunden später wurde der Ösophagus ligiert und der Magen entfernt. Der Magensaft wurde gesammelt und die Säureausgabe wurde durch Titration unter Verwendung einer 0,1 N NaOH-Lösung quantifiziert. Als Kontrollexperiment wurde 1 ml einer 50 mM Phosphatpuffer-(pH 7,4)-Lösung oral verabreicht, ohne irgendein Prodrug oder ein Protonenpumpeninhibitorisches Arzneimittel. Die Säureausgabe wurde durch dasselbe Verfahren wie oben beschrieben quantifiziert und zeigte eine maximale Histamin- und Carbachol-stimulierte Magensäuresekretion. Die prozentuale Inhibition wurde aus den Fraktionsreaktionen berechnet, die die Testverbindung und ein Kontrollexperiment hervorriefen.

Tabelle 3: Inhibition der Magensäuresekretion zwischen 3 und 5 Stunden nach Verabreichung der Prodrugs der Erfindung

| Verbindung # | Dosierung pro kg Rattengewicht | % Inhibition |
|---|-----------------------------------|-----------------|
| Verbindung 1 | 20 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 81,9 \pm 7,1 |
| Verbindung 2 | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 64,2 \pm 11,3 |
| Verbindung 3 | 20 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 84,9 \pm 13,6 |
| Verbindung 4 | 20 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 60,9 \pm 25,5 |
| Verbindung 6 | 20 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 53,5 \pm 18,3 |
| Verbindung 9 | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 74,4 \pm 25,1 |
| Verbindung 12 | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 82,8 \pm 9,6 |
| Mischung von Verbindung 16 und 17 (1:1) | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 80,5 \pm 4,5 |
| Mischung von Verbindung 18 und 19 (1:1) | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 94,3 \pm 2,7 |
| Mischung von Verbindung 20 und 21 (1:1) | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 87,7 \pm 10,8 |
| Mischung von Verbindung 22 und 23 (1:1) | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 96,4 \pm 0,6 |
| Verbindung 27 | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 96,7 \pm 1,3 |
| Mischung von Verbindung 34 und 35 (1:1) | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 75,4 \pm 14,3 |
| Verbindung 36 | 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 89,8 \pm 6,8 |
| OMEPRAZOLE | 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 54,6 \pm 10,4 |
| LANSOPRAZOLE | 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 67,6 \pm 14,7 |

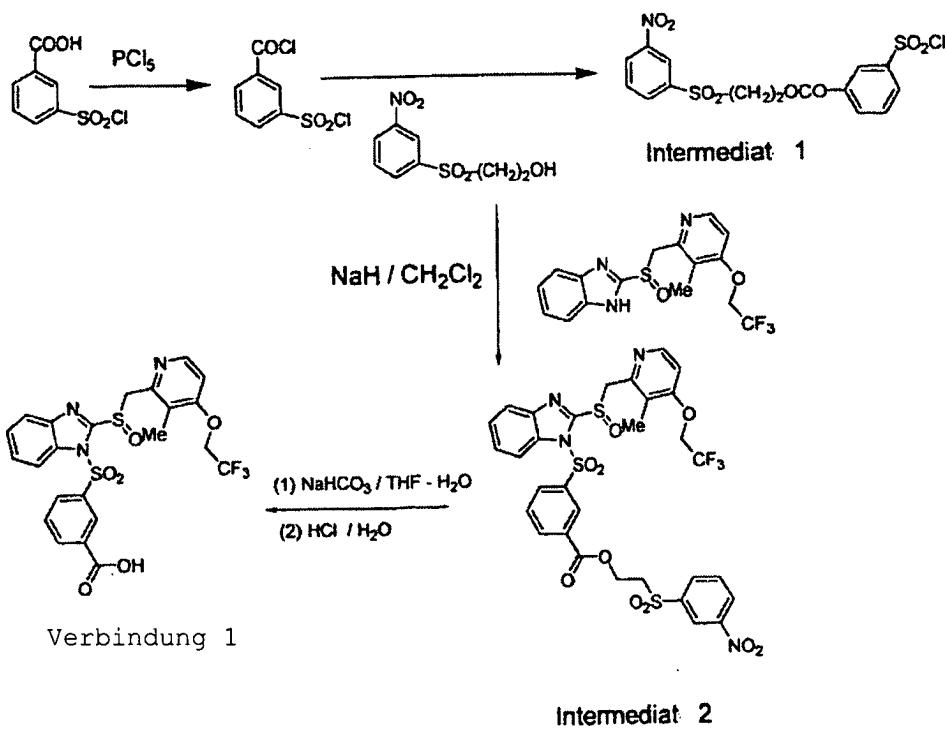
Intravenöse Verabreichung

[0054] Die Inhibition der Magensäuresekretion nach intravenöser Verabreichung der Verbindungen der Erfindung wurde ebenfalls überprüft. Das Lansoprazole-Natriumsalz (20 mg) wurde in 40%igem Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin gelöst. Die Verbindungen der Erfindung, die in diesem Experiment verwendet wurden, wurden in phosphatgepufferter Salzlösung bei pH 7,4 gelöst. Jede Verbindung wurde intravenös mit einer Dosis von 5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ oder 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (μmol pro kg Körbergewicht der Ratte), wie in Tabelle 4 unten angegeben, injiziert. Zwischen 2 und 4 Stunden nach der Injektion wurde der Magensaft gesammelt und die prozentuale Inhibition wurde wie oben beschrieben bestimmt.

Tabelle 4: Inhibition der Magensäuresekretion zwischen 2 und 4 Stunden nach der i.v.-Verabreichung

| Verbindung # | Dosierung pro kg Rattengewicht | % Inhibierung |
|---------------|-----------------------------------|-----------------|
| Verbindung 1 | 5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 83,7 \pm 10,1 |
| Verbindung 1 | 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 90,6 \pm 2,1 |
| Verbindung 2 | 5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 63,1 \pm 31,7 |
| Verbindung 10 | 5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 18,3 \pm 11,9 |
| Verbindung 12 | 5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 89,2 \pm 6,8 |
| Verbindung 12 | 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 92,6 \pm 2,9 |
| LANSOPRAZOLE | 5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ | 91,5 \pm 5,0 |

Spezifische Beispiele



Intermediat 2

Reaktionsschema 2

3-Chlorsulfonylbenzoesäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 1)

[0055] Zu fester 3-Chlorsulfonylbenzoesäure (3,2 g, 14,4 mmol) wurde festes PCl_5 (3,0 g, 14,4 mmol) bei Raumtemperatur unter Mischen zugefügt. Die Mischung wurde auf 70°C erwärmt und bildete eine braune Flüssigkeit, die für zusätzliche 2 Stunden erwärmt wurde. Das POCl_3 -Nebenprodukt wurde durch Vakuumdestillation entfernt, und das restliche braune Öl in 15 ml CH_3CN gelöst, woraufhin 2-(3-Nitrobenzolsulfonyl)ethanol (2,8 g, 12,0 mmol) zugefügt wurden. Die Mischung wurde dann im Rückfluss 36 h erwärmt. Danach wurde Wasser zugefügt und die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das resultierende Öl wurde durch kurze Säulenchromatographie (Eluens: CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) zum Erhalt eines braunen halbfesten Stoffes gereinigt, der durch Behandlung mit Ether-EtOAc (Ertrag 2,75 g (53 %)) zu einem weißen Feststoff wurde.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 4,08 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,56 (s, 1H).

3-[2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethanesulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(3-nitro-benzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 2)

[0056] Zu einer heterogenen Mischung aus 2-(3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethanesulfinyl)-1H-benzimidazol (600 mg, 1,62 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde NaH (45 mg, 1,95 mmol) bei Raumtemperatur zugefügt, was zu einer klaren Lösung führte. Dieser klaren Lösung wurde das Sulfonylchlorid (Intermediat 1, 845 mg, 1,95 mmol, 1,2 Äq.) in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur zugefügt und dann wurde die Mischung 2 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt und die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Schichten getrocknet und konzentriert. Das restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (3 % MeOH in CH_2Cl_2), um 1,0 g (80 %) eines gelben Schaums zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,33 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 5,22 (dd, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,25 (m, 4H), 8,55 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

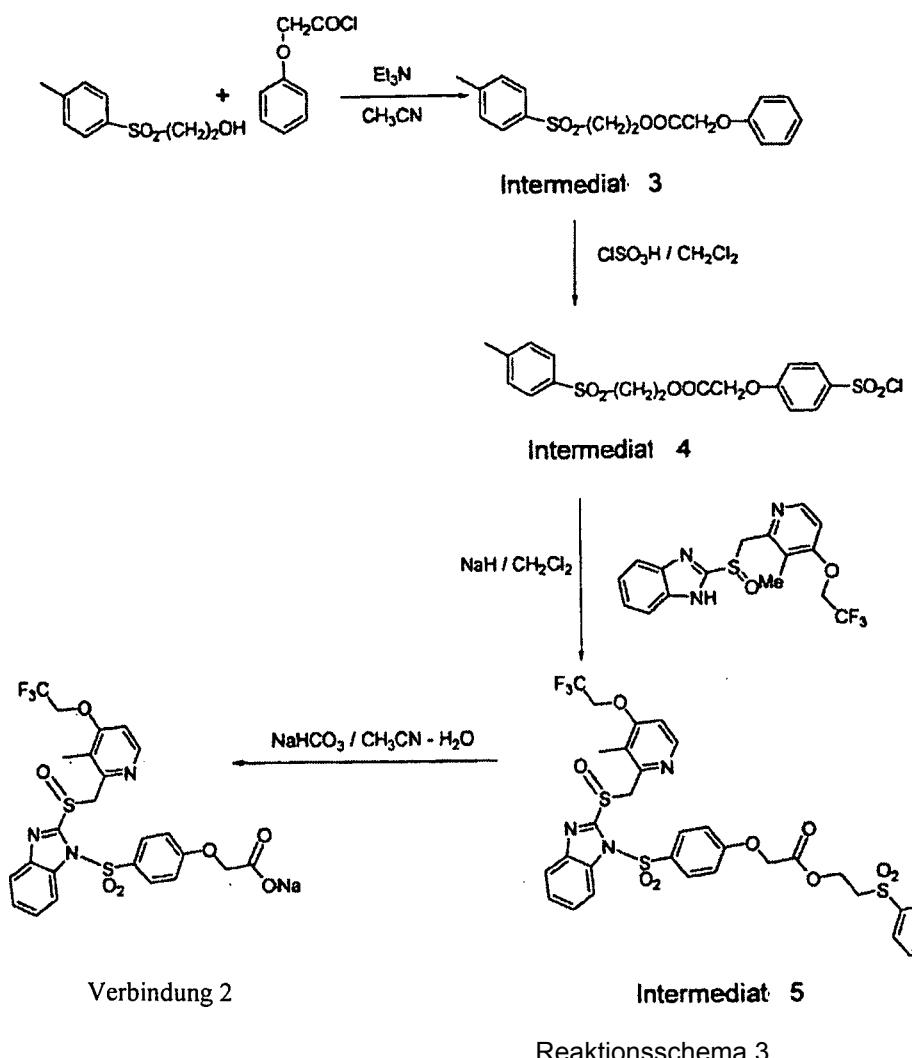
3-[2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethanesulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure (Verbindung 1) und ihr Natriumsalz

[0057] Eine Lösung eines 3-(2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethanesulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl)benzoësäure-2-(3-nitro-benzolsulfonyl)ethylesters (Intermediat 2, 900 mg, 1,17 mmol) und NaHCO_3 (118 mg, 1,41 mmol, 1,2 Äq.) in $\text{THF-H}_2\text{O}$ (6 ml-3 ml) wurde für 20 Minuten auf 70°C erwärmt, währenddessen die heterogene Mischung klar wurde. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, das restliche gummiartige Material wurde in CH_2Cl_2 gelöst und die Mischung gefiltert, um Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde zur Trockne im Vakuum verdampft und der restliche gelbe Schaum wurde mit Ether-EtOAC (5:1) zur Ausfällung eines Feststoffs behandelt. Dieser Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um 630 mg (94 %) 3-[2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethanesulfinyl]benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-Natriumsalz (Natriumsalz der Verbindung 1) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,23 (s, 3H), 4,86 (m, 3H), 5,15 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

3-[2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethanesulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure (Verbindung 1)

[0058] 3-[2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethanesulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-Natriumsalz (100 mg) wurde in 10 ml Wasser gelöst und auf einen pH von 3 unter Verwendung einer 1 N HCl-Lösung angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanschicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene verdampft, um die freie Säure zu ergeben (Verbindung 1, 76 mg).



[0059] Zu einer Lösung aus Phenoxyacetylchlorid (erhältlich von Aldrich, 5,0 g) und Triethylamin (Et_3N) (3 g) in 50 ml CH_3CN wurde eine Lösung von 2-(p-Tolylsulfonyl)ethanol (5,0 g) bei 0°C zugefügt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt und die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 1 N HCl gewaschen sowie mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und konzentriert, um 8,0 g (97 %) des Esters (Intermediat 3) als hellgelben Feststoff zu ergeben.
 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,41 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,53 (t, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,81 (d, 2H).

[0060] Zu einer Eisbad-gekühlten Mischung aus Phenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 3, 3,0 g) und 1 ml CH_2Cl_2 wurde tropfenweise 3,0 ml Chlorsulfonsäure (5,2 g, 5,0 Äq.) zugefügt. Nachdem die Zugabe der Chlorsulfonsäure vollständig war, wurde das Eisbad entfernt. Man ließ die Mischung weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Daraufhin wurde die dicke sirupartige Mischung auf zerkleinertes Eis unter kräftigem Rühren gegossen. Weiße Präzipitate wurden durch Filtration gesammelt, mit Methanol gewaschen sowie mit kaltem Benzol und über Nacht unter hohem Vakuum zum Erhalt von 3,4 g (87 %) von Intermediat 4 als weißem Pulver getrocknet.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,44 (s, 3H), 2,47 (t, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,98 (d, 2H).

(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)essigsäur-e-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 5)

[0061] Zu einer heterogenen Lösung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfi-

nyl]-1H-benzimidazol (900 mg, 2,44 mmol) in 30 ml CH_2Cl_2 wurden 70 mg NaH (2,92 mmol) bei Raumtemperatur zugefügt, währenddessen die Mischung homogen wurde. Zu dieser klaren Reaktionsmischung wurde der (4-Chlorsulfonylphenoxy)essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 4, 1,26 g, 2,92 mmol, 1,2 Äq) zugefügt. Ungefähr 1 g festes NaHCO_3 wurde zugefügt, nachdem sich das Chlorsulfonat vollständig in der Reaktionslösung gelöst hatte (ohne Zugabe von NaHCO_3 wurde die Mischung schwarz, nachdem die Reaktion vollständig war).

[0062] Daraufhin wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl durch Säulen-chromatographie gereinigt (Silikagel, CH_2Cl_2 zu 4 % MeOH in CH_2Cl_2), um 1,75 g (94 %) des gewünschten Produkts (Intermediat 5) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

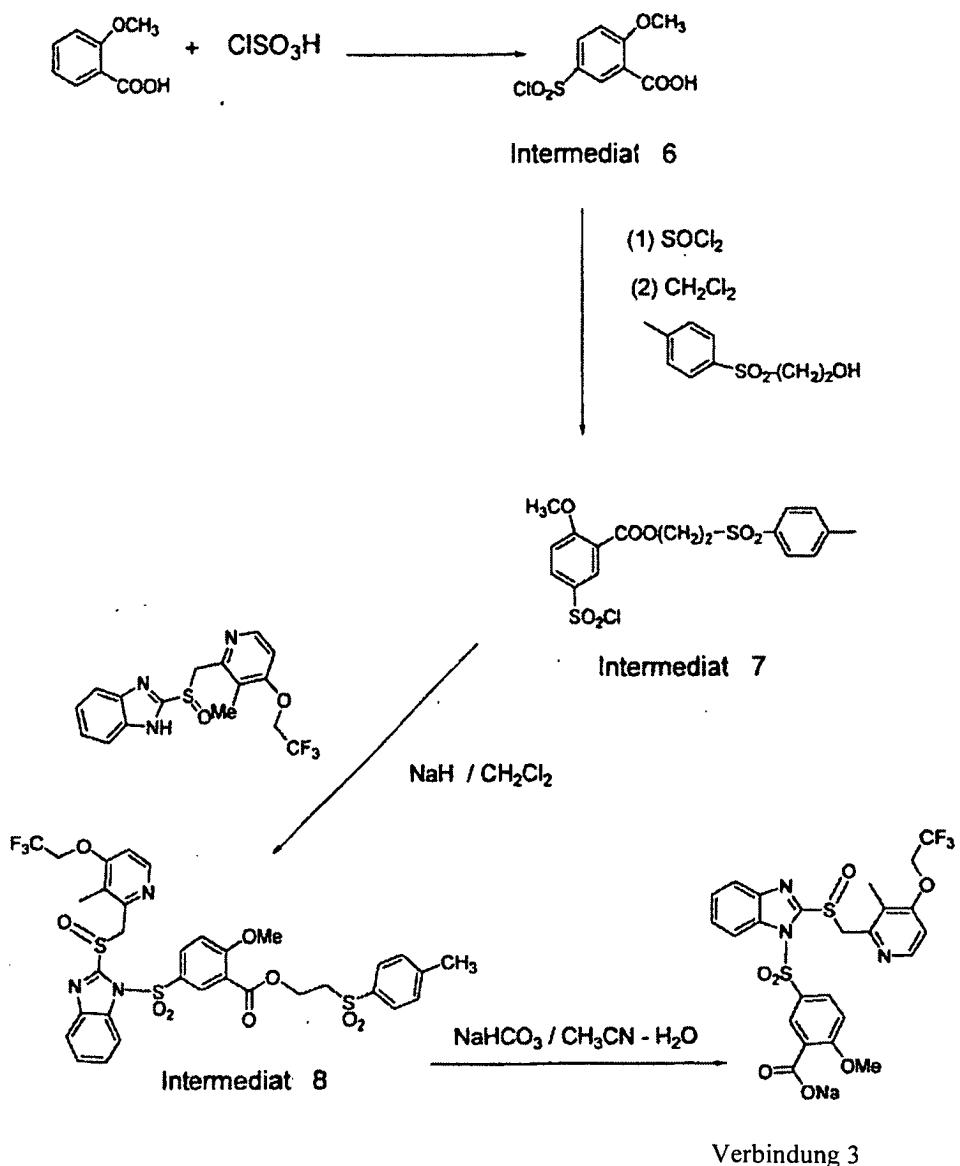
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,24 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 4,50-4,63 (m, 6H), 5,15-5,27 (dd, 2H), 6,97 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,37 (d, 1H).

(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)essigsäure-Natriumsalz (Verbindung 2)

[0063]

(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 5, 400 mg, 0,54 mmol) wurde in 4 ml CH_3CN und 2 ml Isopropanol gelöst und dann wurde eine Lösung NaHCO_3 (48 mg, 0,57 mmol, 1,1 Äq.) in 3 ml of H_2O zugefügt. Die Mischung wurde 2 Stunden auf 70°C erwärmt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien durch Verdampfung im Vakuum entfernt und das restliche Öl wurde in EtOAc wiederum gelöst und die resultierende Mischung gefiltert, um ungelöste Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und im Vakuum getrocknet, um einen gebrochen weißen Schaum zu ergeben. Der Schaum wurde mit Ethylether gewaschen, um Nebenprodukte (Vinyltoluolsulfon) zu entfernen und um 300 mg Verbindung 2 (Natriumsalz) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,18 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,88 (m, 3H), 5,16 (d, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,08 (d, 2H)



Reaktionsschema 4

5-Chlorsulfonyl2-methoxybenzoesäure (Intermediate 6)

[0064] 2-Methoxybenzoic acid (5.0 g, 32.9 mol) was reacted with chlorosulfuric acid (164 mmol, 5.0 equivalents, 19.1 g, 11.0 mmol) at 50°C for 2 hours. The resulting dark brown liquid was cooled to 0°C and poured onto crushed ice while stirring. The resulting white precipitate was collected, washed with water, and dried under vacuum to yield Intermediate 6 (4.8 g, 58 %) as a white powder.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.77 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H).

2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl 5-chlorsulfonyl-2-methoxybenzoat (Intermediate 7)

[0065] A mixture of 5-chlorosulfonyl-2-methoxybenzoic acid (Intermediate 6, 3.0 g, 12.0 mmol) and SOCl_2 (6 ml) was heated to 50°C for 2 hours. The excess SOCl_2 was removed by distillation. The remaining oil was dissolved in 20 ml CH_2Cl_2 , and 2-(p-tolylsulfonyl)ethanol (2.0 g, 10 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane: CH_2Cl_2 1:1) to yield Intermediate 7 (3.5 g, 81 %) as a clear, viscous oil.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.51 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.83 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.29 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H).

2-Methoxy-5-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfonyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}benzoë
äure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 8)

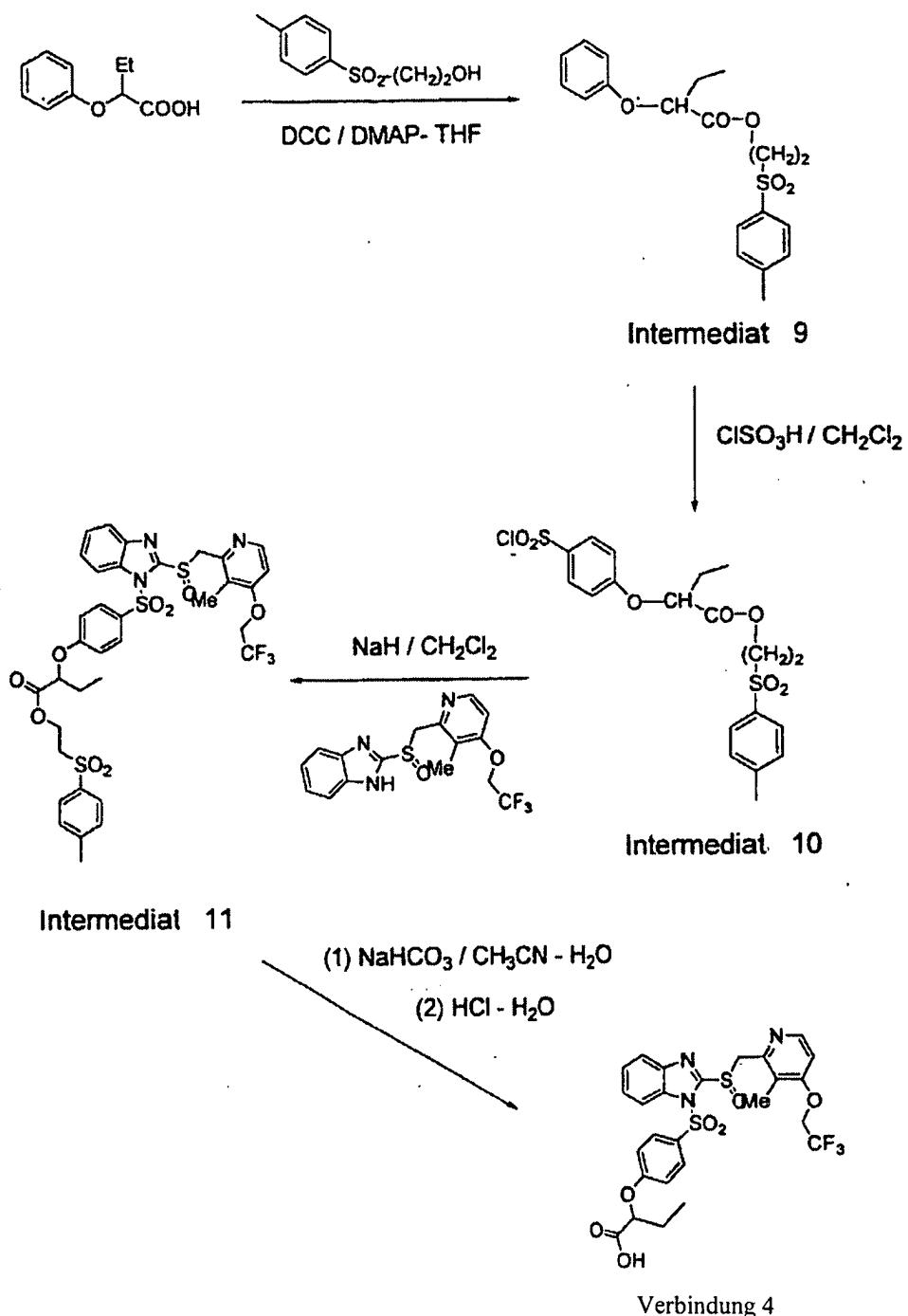
[0066] Zu einer klaren Lösung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-1H-benzimidazol (740 mg, 2,0 mmol) und NaH (60 mg, 2,5 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 wurde 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl-5-chlorsulfonyl-2-methoxybenzoat (Intermediat 7, 1,0 g, 2,3 mmol) zugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt und die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Dichlormethanschicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um ein dickes Öl zu ergeben. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2 zu 2 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um 1,0 g (65 %) 2-Methoxy-5-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}benzoë
äure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 8) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,58 (m, 4H), 5,22 (dd, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,78 (m, 3H), 8,03 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H).

2-Methoxy-5-(2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfonyl]benzimidazol-1-sulfonyl)-benzoë
äure-Natriumsalz (Verbindung 3)

[0067] Eine Mischung aus 2-Methoxy-5-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}benzoë
äure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 8, 400 mg, 0,52 mmol) und NaHCO_3 (52 mg, 0,62 mmol, 1,2 Äq.) in CH_3CN (3 ml) – H_2O (2 ml) – i-PrOH (1 ml) wurde für 1,5 Stunden auf 70°C erwärmt. Dann wurden die flüchtigen Materialien durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl in CH_2Cl_2 -MeOH gelöst, und die Mischung wurde gefiltert, um unlösliche Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde durch Verdampfung konzentriert. Der restliche Sirup wurde in H_2O gelöst und die Mischung zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, um das Ausgangsmaterial zu entfernen, Lansoprazole und Tolyvinylsulfon. Die Wasserlösung wurde gefriergetrocknet, um 200 mg (65 %) Verbindung 3 Natriumsalz als hellgelben Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,24 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,88 (m, 3H), 5,14 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).



Reaktionsschema 5

Phenoxy-2-buttersäure-2-(p-toluolsulfonyl)ethylester (Intermediat 9)

[0068] Zu einer Mischung aus Phenoxy-2-buttersäure (erhältlich von Aldrich, 2,51 g, 13,8 mmol), 2-(p-Toluolsulfonyl)ethanol (2,8 g, 13,8 mmol) und 0,5 g p-Dimethylaminopyridin (DMAP) in 50 ml Tetrahydrofuran (THF) wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (3,14 g, 15,2 mmol, 1,1 Äq.) in 15 mL THF bei 0°C zugefügt. Die resultierende Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde ein weißer Feststoff aus der Reaktionsmischung durch Filtration entfernt und das Filtrat durch Verdampfen konzentriert. Das resultierende restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (Hexan- CH_2Cl_2 zu CH_2Cl_2) gereinigt, um Intermediat 9 (4,1 g, 82 %) als klares Öl zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,02 (t, 3H), 1,86 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 4,45 (m, 3H), 6,82 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

4-Chlorsulfonylphenoxy-2-buttersäure-2-(p-toluolsulfonyl)ethylester (Intermediat 10)

[0069] Zu einer Eisbad-gekühlten Mischung aus Phenoxy-2-buttersäure-2-(p-toluolsulfonyl)ethylester (Intermediat 9, 4,0 g, 11,0 mmol) und 1 ml CH_2Cl_2 wurde Chlorsulfinsäure (3,7 ml, 6,4 g, 5,0 Äq.) langsam zugefügt. Nachdem die Zugabe von Chlorsulfinsäure vollständig war, wurde das Eisbad entfernt. Die resultierende Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die dicke sirupartige Mischung auf zerkleinertes Eis unter kräftigem Rühren gegossen, um ein gummiartiges Präzipitat zu ergeben. Die Mischung aus Präzipitat, Eis und Wasser wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Schichten über MgSO_4 getrocknet und durch Verdampfung konzentriert, um 4,1 g (81 %) 4-Chlorsulfonylphenoxy-2-buttersäure-2-(p-toluolsulfonyl)ethylester (Intermediat 10) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,06 (t, 3H), 1,97 (m, 2H), 2,45 (2 s, 3H), 3,41 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 7,01 (dd, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,96 (dd, 2H).

2-(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)buttersäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 11)

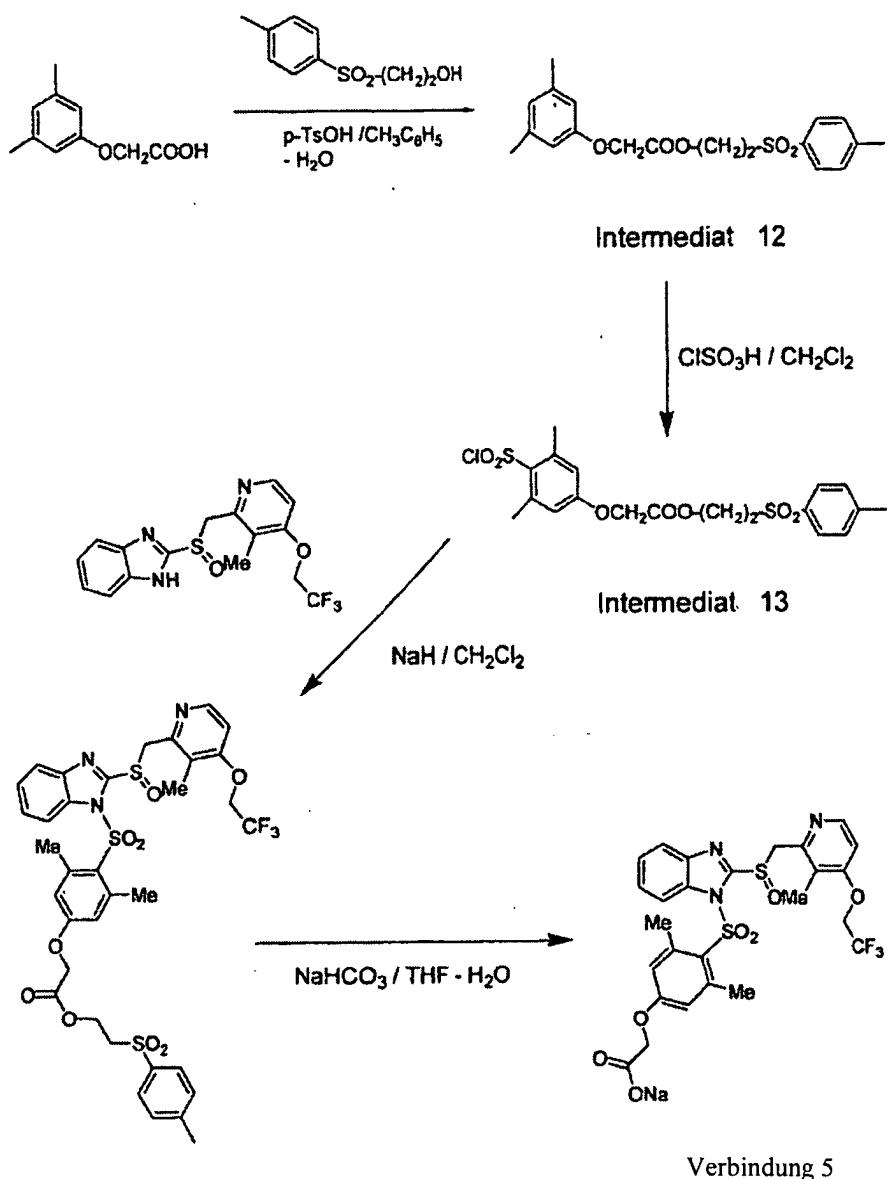
[0070] Zu einer heterogenen Mischung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfinyl]-1H-benzimidazol (500 mg, 1,36 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde NaH (35 mg, 1,45 mmol) bei Raumtemperatur zugefügt, was zu einer klaren Lösung führte. Zu dieser klaren Lösung wurde 4-Chlorsulfonylphenoxy-2-buttersäure-2-(p-toluolsulfonyl)ethylester (Intermediat 10, 700 mg, 1,52 mmol, 1,12 Äq.) in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur zugefügt, und die resultierende Mischung wurde 2 Stunden gerührt.

[0071] Daraufhin wurde Wasser zugefügt und die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Schichten wurden getrocknet und durch Verdampfung konzentriert. Das restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (3 % MeOH in CH_2Cl_2) zum Erhalt von Intermediat 11 (1,0 g, 93 %) als weißen Schaum gereinigt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,99 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,42 (2 s, 3H), 3,38 (m, 2H), 4,43-4,53 (m, 5H), 5,01 (m, 1H), 5,14 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,92 (dd, 2H), 7,33-7,50 (m, 4H), 7,76 (m, 3H), 8,00 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,29 (d, 1H).

2-(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)buttersäure (Verbindung 4)

[0072] Eine Lösung aus 2-(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)buttersäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 11, 400 mg, 0,50 mmol) und NaHCO_3 (47 mg, 0,55 mmol, 1,1 Äq.) in $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (7 ml-3ml) wurde 3 Stunden auf 70°C erwärmt. Dann wurden flüchtige Materialien durch Verdampfung entfernt und das restliche gummiartige Öl wurde in CH_3CN gelöst. Die CH_3CN -Lösung wurde gefiltert, um ungelöste Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde getrocknet und der restliche gelbe Schaum wurde mit Ether-EtOAc (5:1) behandelt, um einen Feststoff auszufällen. Der Feststoff wurde wiederum mit CH_3CN behandelt und die CH_3CN -Lösung wurde gefiltert, um 180 mg (58 %) 2-(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)buttersäure-Natriumsalz (Verbindung 4, Natriumsalz) zu ergeben. Das Natriumsalz wurde in Wasser gelöst und auf einen pH von 3 durch 1 N HCl-Lösung angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanschicht wurde verdampt, um Verbindung 4 als freie Säure zu ergeben, die weiter auf einer kurzen Silikagelsäule gereinigt wurde, um 2-[4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy]buttersäure (Verbindung 4) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 0,88 (t, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 4,84 (m, 3H), 5,11 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,10 (d, 2H).



Reaktionsschema 6

3,5-Dimethylphenoxyessigsäure-2-(p-tolylsulfonyl)ethylester (Intermediat 12)

[0073] 3,5-Dimethylphenoxyessigsäure wurde, folgend einem bekannten Verfahren hergestellt: 3,5-Dimethylphenol (12,2 g, 0,1 mol) und Chloressigsäure (18,9 g, 0,2 mol) wurden in 50%igem wässrigem Isopropanol (300 ml) gelöst und 3-äquimolares NaOH (12 g, 0,3 mol) wurde langsam zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht im Rückfluss erwärmt und daraufhin durch Destillation konzentriert. Der Rest wurde auf 300 ml durch Zugabe von Wasser verdünnt und auf einen pH von 1 angesäuert. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (500 ml) extrahiert. Die Dichlormethanschicht wurde bei reduziertem Druck konzentriert, um das Produkt und geringe Mengen nicht-umgesetztes Phenol zu ergeben. Die Feststoffe wurden aus Benzol-Hexan kristallisiert, um das reine Produkt zu ergeben, 15,6 g (86,6 %).

[0074] Eine Mischung aus 3,5-Dimethylphenoxyessigsäure (die wie oben beschrieben hergestellt wurde, 2,3 g, 12,6 mmol), 2-(p-Tolylsulfonyl)-ethanol (2,3 g, 11,5 mmol) und $p\text{-Toluolsulfonsäure-Hydrat}$ ($p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) (0,5 g) in 100 ml Toluol wurden mit einer Dean-Stark-Falle 4 Stunden im Rückfluss erwärmt. Dann wurde Wasser zugefügt und die Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung zweimal gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und konzentriert, um Intermediat 12 (4,4 g, 97 %) als gebliches dickes Öl zu ergeben.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,29 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,53 (t, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,81 (d, 2H).

4-Chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxyessigsäure-2-(p-toluolsulfonyl)ethylester (Intermediat 13)

[0075] Zu einer Mischung aus 3,5-Dimethylphenoxyessigsäure-2-(p-toluolsulfonyl)ethylester (Intermediat 12, 4,0 g, 11,0 mmol) und CH_2Cl_2 (1,5 ml) wurde tröpfchenweise CISO_3H unter Kühlung zugefügt und dann wurde die Mischung kräftig 2 Stunden bei 0°C gerührt. Das resultierende dicke Öl wurde unter kräftigem Rühren auf das zerkleinerte Eis gegossen. Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet und durch Verdampfung konzentriert, um ein dickes Öl zu ergeben. Bei Behandlung mit Diethylether (2 ml) und Hexan (2 ml) verfestigte sich das Öl. Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um 4-Chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxyessigsäure-2-(p-toluolsulfonyl)ethylester (Intermediat 13, 4,7 g, 94 %) als gebrochen weißen Feststoff zu ergeben.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,44 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 3,46 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

(3,5-Dimethyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 14)

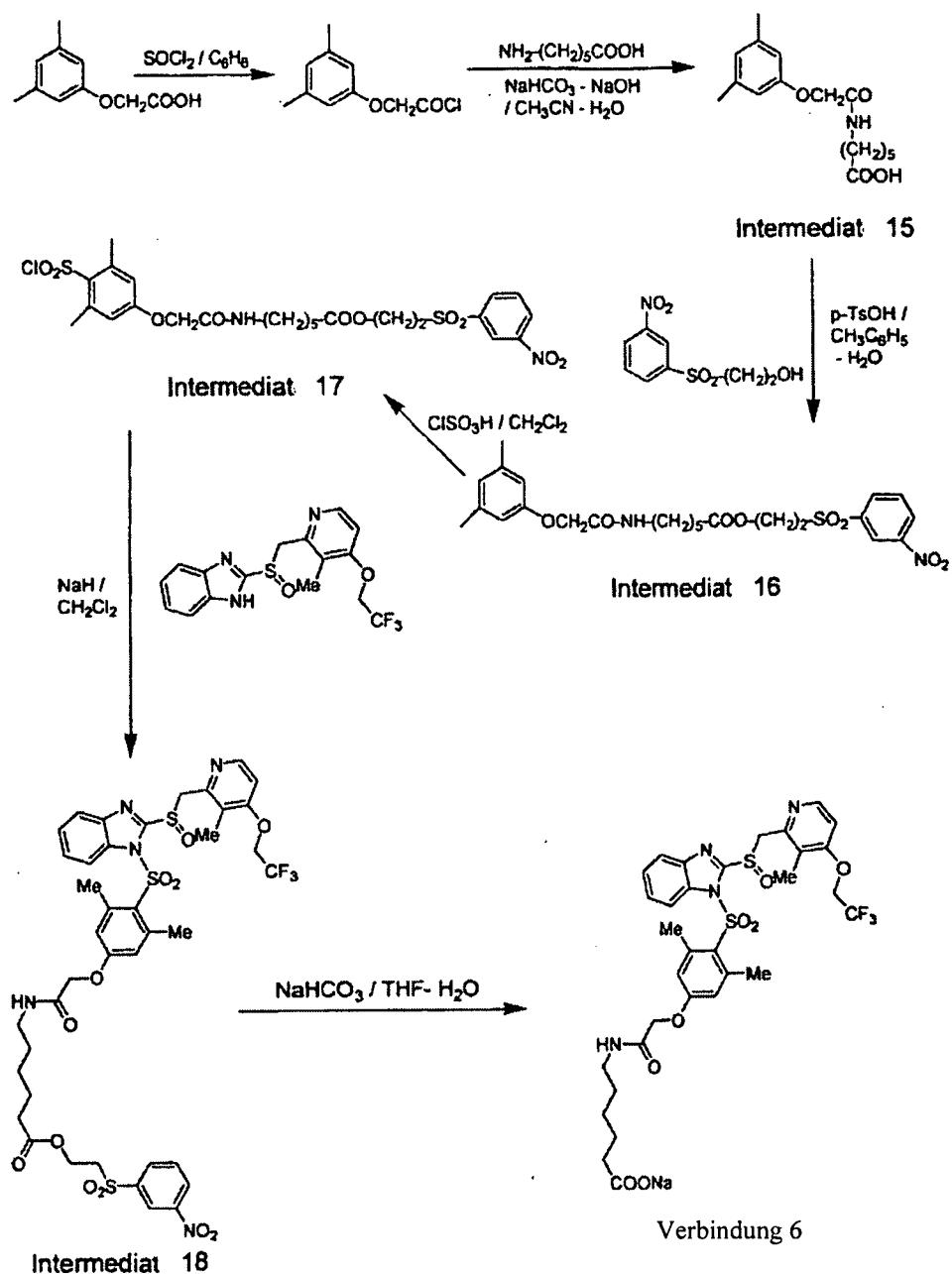
[0076] Zu einer heterogenen Mischung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethärt sulfonyl]-1H-benzimidazol (500 mg, 1,36 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde NaH (40 mg, 1,65 mmol) bei Raumtemperatur zugefügt, was zu einer klaren Lösung führte. Zu dieser klaren Mischung wurde 4-Chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxyessigsäure-2-(p-toluolsulfonyl)ethylester (Intermediat 13, 760 mg, 1,65 mmol, 1,2 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 ml) bei Raumtemperatur zugefügt und die Mischung wurde 4 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Schichten wurden getrocknet und durch Verdampfung konzentriert. Das restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (3 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um (3,5-Dimethyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 14, 700 mg, 65 %) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,04 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,56 (s, 6H), 3,44 (t, 2H), 4,55 (m, 6H), 4,92 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 6,71 (s, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,77 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,33 (d, 1H).

(3,5-Dimethyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy essigsäure-Natriumsalz (Verbindung 5)

[0077] Eine Lösung aus (3,5-Dimethyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 14, 400 mg, 0,50 mmol) und NaHCO_3 (51 mg, 0,60 mmol, 1,2 Äq.) in $\text{THF-H}_2\text{O}$ (6 ml-3 ml) wurde 3 Stunden auf 70°C erwärmt. Dann wurden flüchtige Materialien entfernt, das restliche gummiartige Öl wurde in THF gelöst und die Mischung gefiltert, um ungelösten Feststoff zu entfernen. Das Filtrat wurde getrocknet, das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt, um einen gelben Schaum zu ergeben, der mit Ether-EtOAc (5:1) zur Ausfällung eines Feststoffs behandelt wurde. Der Feststoff wurde mit CH_3CN behandelt und dann durch Filtration gesammelt, um die Verbindung 5 (230 mg, 72 %) als hellgelben Feststoff zu ergeben.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,12 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 9,20 (s, 2H), 4,84 (m, 4H), 6,72 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 8,04 (d, 1H).



Reaktionsschema 7

6-[2-(3,5-Dimethylphenoxy)acetyl]hexanoic acid (Intermediate 15)

[0078] Eine Mischung aus 3,5-Dimethylphenoxyessigsäure (die wie oben beschrieben hergestellt wurde, 9,3 g, 51,6 mmol) und SOCl_2 (11,3 ml, 18,5 g, 156 mmol, 3,0 Äq.) in 10 ml Benzol wurde 2 Stunden im Rückfluss erwärmt. Dann wurden flüchtige Materialien durch Vakuumdestillation entfernt, um 3,5-Dimethylphenoxyessigsäurechlorid als hellbraunes Öl zu ergeben. Zu einer Eisbad-gekühlten Lösung von 6-Amino-n-capronsäure (13,5 g, 103 mmol, 2,0 Äq.) und NaOH (4,2 g, 105 mmol) in 100 ml H_2O und 130 ml CH_3CN wurde tropfweise eine Lösung aus Säurechlorid (hergestellt im vorherigen Schritt) in 100 ml CH_3CN und eine Lösung aus NaHCO_3 (6,5 g, 77,0 mmol, 1,5 Äq.) in 80 ml H_2O zugefügt. Die Mischung wurde kräftig über Nacht gerührt. Dann wurde das meiste CH_3CN bei reduziertem Druck entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur mit konzentrierter HCl auf einen pH von 2 angesäuert. Die resultierenden weißen Präzipitate wurden durch Filtration gesammelt, mit H_2O gewaschen, gefolgt von Hexan und darauf im Hochvakuum getrocknet, um das Intermediat 15 (14,5 g, 95 %) als weißen Feststoff zu ergeben.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,35 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,35 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,47 (s, 2H), 6,70 (s, 1H).

6-[2-(3,5-Dimethylphenoxy)acetylamino]capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 16)

[0079] Eine Mischung aus 6-[2-(3,5-Dimethylphenoxy)acetylamino]capronsäure (Intermediat 15, 3,0 g, 10,2 mmol), 2-(m-Nitrobenzolsulfonyl)ethanol (erhältlich von Aldrich, 2,3 g, 10,0 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-Hydrat (0,5 g) in 100 ml Toluol wurde über Nacht mit einer Dean-Stark-Falle im Rückfluss erwärmt. Dann wurde Wasser zugefügt und die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung zweimal gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das resultierende restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (1 % MeOH in CH_2Cl_2) zum Erhalt von Intermediat 16 (4,8 g, 89 %) als gelbliches dickes Öl gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,25 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 2,07 (t, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,31 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 4,45 (m, 4H), 6,53 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,77 (s, 1H).

6-[2-(4-Chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxy)acetylamino]capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 17)

[0080] Zu einer gekühlten Lösung aus 6-[2-(3,5-Dimethylphenoxy)acetylamino]capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 16, 4,6 g, 9,1 mmol) in 3 ml CH_2Cl_2 wurde tröpfchenweise CISO_3H (3 ml, 5 Äq. 45,5 mol) bei 0°C zugefügt. Während der Reaktion wurden kleine Aliquots der Reaktionsmischung als Proben entnommen, mit Eis behandelt, mit Ethylacetat extrahiert und die Ethylacetatschichten wurden durch Dünnschichtchromatographie (DC) analysiert. Die DC-Analyse zeigte, dass die Reaktion nach 30 Minuten vollständig war. Dann wurde die resultierende dicke Reaktionsmischung auf das zerkleinerte Eis unter kräftigem Rühren gegossen, um ein gelbes gummiartiges Material zu ergeben, im wesentlichen auf dem Boden des Kolbens. Diese Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Schichten wurden über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und bei reduziertem Druckkonzentriert, um Intermediat 17 (2,2 g, 40 %) als weißen Schaum zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,26 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,08 (t, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,30 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,82 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,77 (s, 1H)

6-[2-(3,5-Dimethyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)acetylamino]-capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 18)

[0081] Zu einer heterogenen Mischung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfinyl]-1H-benzimidazol (500 mg, 1,35 mmol) in CH_2Cl_2 wurde NaH (40 mg, 1,65 mmol) bei Raumtemperatur zugefügt, was zu einer klaren Lösung führte. Zu dieser klaren Mischung wurde 6-[2-(4-Chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxy)acetylamino]capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 17, 1,0 g, 1,65 mmol, 1,2 Äq.) in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur zugefügt und die Mischung wurde 4 Stunden gerührt.

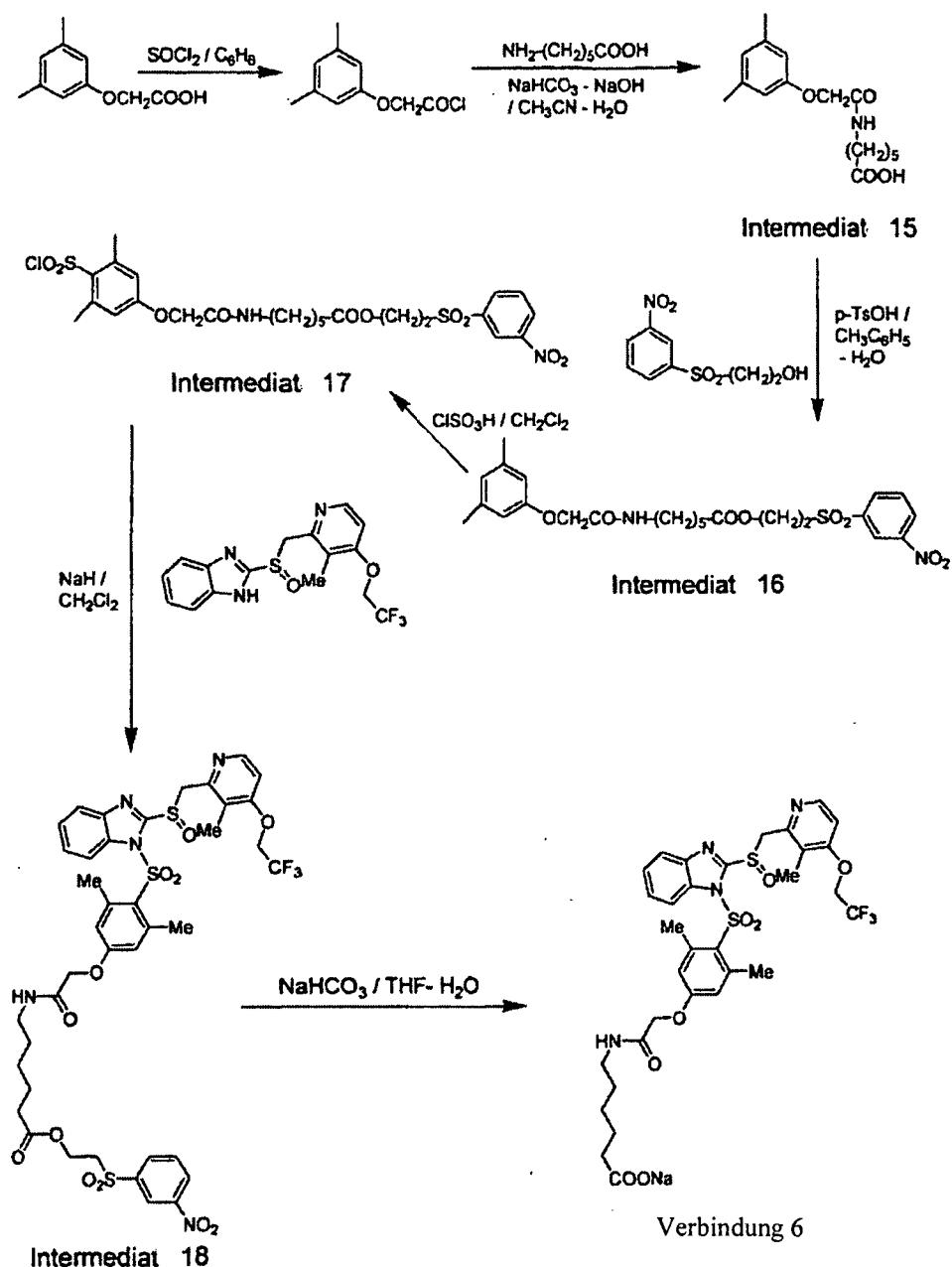
[0082] Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Schichten wurden getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das resultierende Öl wurde durch Säulenchromatographie (3 MeOH in CH_2Cl_2) zum Erhalt von Intermediat 18 (860 mg, 68 %) als weißen Schaum gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,24 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 2,08 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 4,47 (m, 6H), 4,95 (dd, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,26 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,75 (s, 1H).

6-[2-(3,5-Dimethyl-4-(2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl)-phenoxy)acetylamino]capronsäure-Natriumsalz (Verbindung 6)

[0083] Eine Lösung aus 6-[2-(3,5-Dimethyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)acetylamino]capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 18, 420 mg, 0,45 mmol) und aus NaHCO_3 (42 mg, 0,49 mmol) in $\text{THF-H}_2\text{O}$ (6 ml-3 ml) wurde 1 Stunde auf 70°C erwärmt. Dann wurden die flüchtigen Materialien entfernt, das restliche gummiartige Öl wurde in CH_2Cl_2 gelöst und die Mischung gefiltert, um ungelösten Feststoff zu entfernen. Das Filtrat wurde zur Trockne konzentriert und der restliche Halbfeststoff wurde mit Diethylether behandelt, um einen Feststoff auszufällen, der kurz mit CH_3CN behandelt wurde. Der Feststoff wurde aus der CH_3CN -Suspension durch Filtration gesammelt, um die Verbindung 6 (170 mg, 50 %) als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 1,19 (m, 2H), 1,40 (m, 4H), 1,92 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,47 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,86 (q, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 8,31 (d, 1H).



Reaktionsschema 7

6-[2-(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)acetyl amino]capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 20)

[0084] Eine Mischung aus 6-(2-Phenoxyacetylamino)n-capronsäure (hergestellt in Analogie zu Intermediat 15, 3,15 g, 11,9 mmol, 1,1 Äq.), 2-(m-Nitrobenzolsulfonyl)ethanol (2,5 g, 10,8 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-Hydrat (0,5 g) in 100 ml Benzol wurde über Nacht mit einer Dean-Stark-Falle im Rückfluss erwärmt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt und die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (1 % MeOH in CH_2Cl_2) zum Erhalt von 4,6 g (89 %) 6-(2-Phenoxy-acetylamino)-n-capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester gereinigt.

[0085] Zu einer gekühlten Lösung aus 6-(2-Phenoxyacetylamino)-n-capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (4,5 g, 9,4 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 wurde tropfenweise ClSO_3H (3,3 ml, 5,5 g, 5 Äq., 47,0 mmol) bei 0°C zugefügt. Die Chlorsulfonylierungsreaktion war nach 30 Minuten vollständig. Die dicke Reaktionsmischung wurde auf das zerkleinerte Eis unter kräftigem Rühren gegossen, was zu einem gelben gummiartigen Material im wesentlichen auf dem Boden des Kolbens führte. Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Schichten über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um ein sirupartiges Material zu ergeben, das durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in

CH_2Cl_2) zum Erhalt von 6-[2-(4-Chlorsulfonylphenoxy)-acetylamino]-n-capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 19, 3,3 g, 60 %) als weißen Schaum gereinigt wurde.

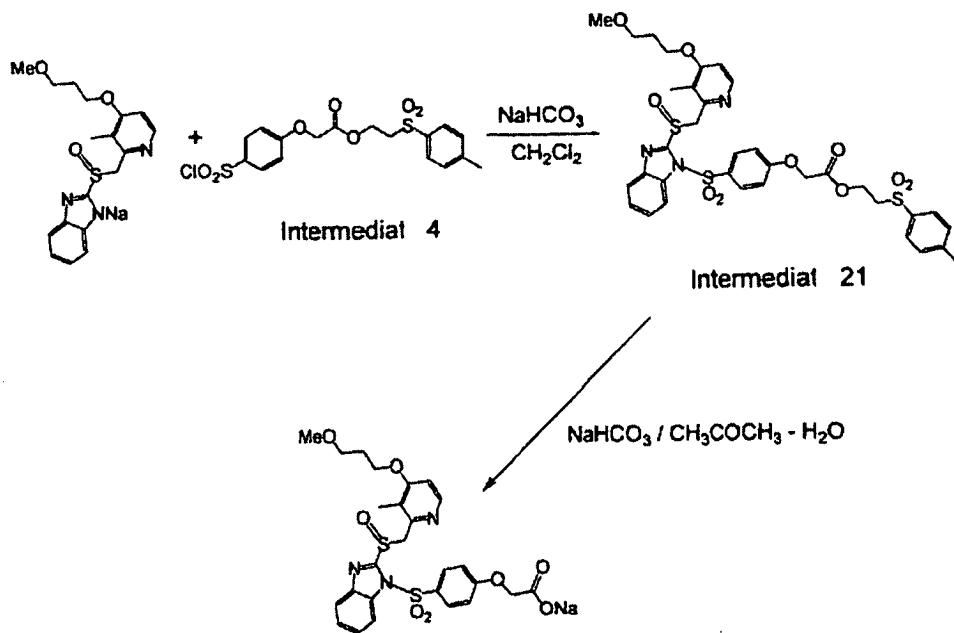
[0086] 6-[2-(4-Chlorsulfonylphenoxy)-acetylamino]-n-capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 19, 1,0 g, 1,73 mmol, 1,27 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde zu einer heterogenen Mischung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfinyl]-1H-benzimidazol (500 mg, 1,36 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) und NaH (40 mg, 1,65 mmol) bei Raumtemperatur zugefügt und die Mischung wurde 2 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Schichten wurden bei reduziertem Druck getrocknet und konzentriert. Das restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 zu 3 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um 6-[2-(2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl)-phenoxy]acet ylamino]capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 20, 1,15 g, 94 %) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,23 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 2,05 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 5,25 (dd, 2H), 6,61 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,74 (s, 1H).

6-[2-(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)acet ylamino]capronsäure (Verbindung 7)

[0087] Eine Lösung aus 6-[2-(4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)acet ylamino]capronsäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 20, 450 mg, 0,50 mmol) und aus NaHCO_3 (50 mg, 0,60 mmol, 1,2 Äq.) in $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{iPrOH}$ (2 ml:1 ml:1 ml) wurde auf 70°C für 1,5 Stunden erwärmt. Daraufhin wurden flüchtige Materialien durch Verdampfung entfernt, das restliche gummiartige Öl wurde in CH_2Cl_2 gelöst und die Mischung wurde gefiltert, um ungelösten Feststoff zu entfernen. Das Filtrat wurde getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das restliche Öl wurde durch eine Silikagelsäule gereinigt, um 150 mg der Verbindung 7 als hellbraunen Schaum zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 1,19 (m, 2H), 1,40 (m, 4H), 1,92 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,47 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,86 (q, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 8,31 (d, 1H).



Verbindung 8

Reaktionsschema 9

(4-[2-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl)phenoxy)essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 21)

[0088] Zu einer Lösung aus 2-[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-ylmethansulfinyl]-1H-benzimidida-

zol-Natriumsalz (760 mg, 2,0 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 wurde (4-Chlorsulfonylphenoxy)essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 4, 1,04 g, 2,4 mmol, 1,2 Äq.) zugefügt. Festes NaHCO_3 (~ 1 g) wurde der Reaktionsmischung ebenfalls zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das feste NaHCO_3 durch Filtration entfernt. Die Dichlormethanschicht wurde bei reduziertem Druck verdampft, um ein restliches Öl zu ergeben, das durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2 zu 3 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt wurde, um Intermediat 21 (1,4 g, 92 %) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

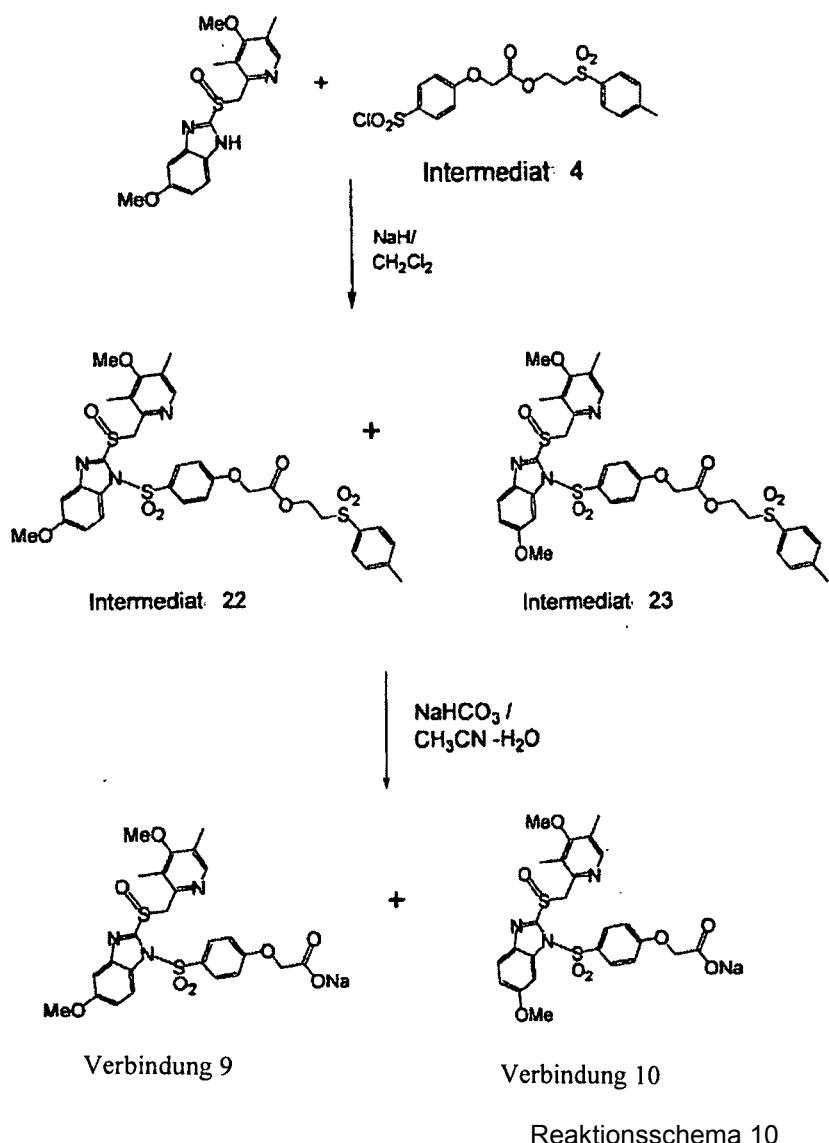
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,09 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,50 (m, 4H), 5,13 (dd, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,26 (d, 1H).

(4-{2-[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)-essigsäure-Natriumsalz (Verbindung 8)

[0089]

(4-{2-[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methyl-pyridin-2-ylmethanesulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 21, 400 mg, 0,53 mmol) wurde in 6 ml Aceton gelöst, und eine Lösung aus NaHCO_3 (50 mg, 0,597 mmol, 1,1 Äq.) in 4 ml H_2O wurde zugefügt. Die Mischung wurde 2 Stunden auf 70°C erwärmt. Daraufhin wurden flüchtige Materialien im Vakuum entfernt, das restliche Öl wurde in EtOAc-iPrOH (5:1) gelöst und die Mischung wurde gefiltert, um ungelöstes Material zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und der Rest im Vakuum getrocknet, um einen gebrochen weißen Schaum zu ergeben. Der Schaum wurde mit Ethylacetat gewaschen, um das Nebenprodukt (Vinyltoluolsulfon) zu entfernen und um (4-{2-[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)-essigsäure-Natriumsalz (Verbindung 8, 300 mg) als gebrochen weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 1,98 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,86 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,09 (d, 2H).



Reaktionsschema 10

Mischung aus

{4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxy}essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 22) und {4-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxy}essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 23)

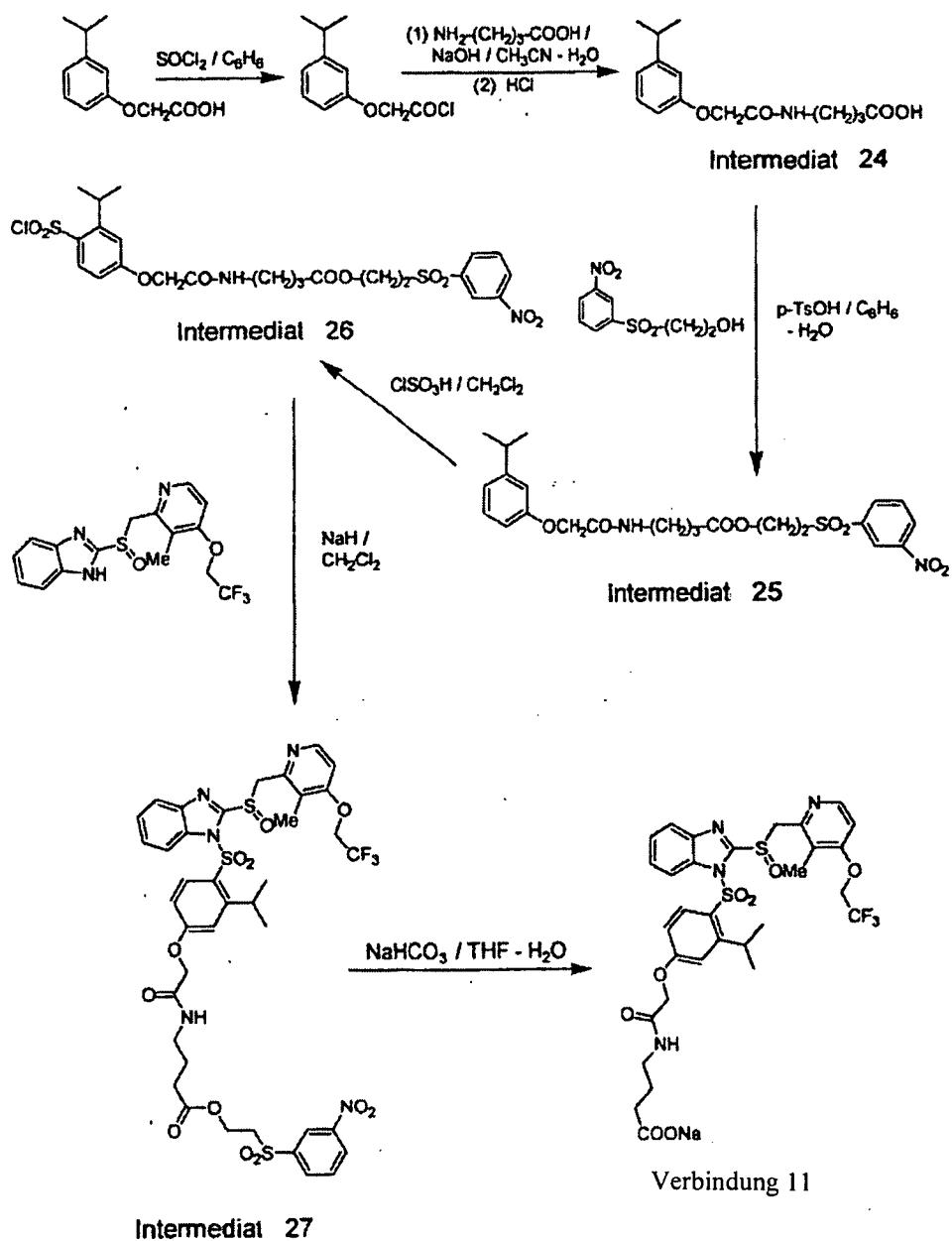
[0090] Zu einer heterogenen Lösung aus 5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-1H-benzimidazol (840 mg, 2,44 mmol) in 20 ml CH_2Cl_2 wurde 90 mg NaH (3,75 mmol, 1,5 Äq.) bei Raumtemperatur zugefügt, was zu einer homogenen Mischung führte. Zu dieser klaren Reaktionsmischung wurde pulverförmiger (4-Chlorsulfonylphenoxy)essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 4, 1,26 g, 2,92 mmol, 1,2 Äq.) zugefügt. Festes NaHCO_3 (~ 1 g) wurde der Reaktionsmischung ebenfalls zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde das feste NaHCO_3 durch Filtration entfernt. Die Dichlormethanschicht wurde bei reduziertem Druck verdampft, um ein restliches Öl zu ergeben, das durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2 zu 4 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt wurde, um eine Mischung aus Intermediat 22 und Intermediat 23 (1,6 g, 88 %; 1:1 Verhältnis von 5- und 6-Isomer) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,82 und 3,89 (2 s, 3H, 5-OMe und 6-OMe), 4,52 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 6,93 (dd, 2H), 7,00 und 7,10 (2 m, 1H), 7,24 und 7,43 (2 s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,67 und 7,84 (2 d, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,06 (t, 2H), 8,17 (s, 1H).

Mischung aus {4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}essigsäure-Natriumsalz (Verbindung 9) und {4-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}essigsäure-Natriumsalz (Verbindung 10)

[0091] Eine Mischung aus {4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxy}essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 22) und {4-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 23), 2,2g (2,97 mmol) wurde in 20 ml Acetonitril gelöst und eine Lösung aus NaHCO₃ (250 mg, 2,97 mmol) in 10 ml H₂O wurde zugefügt. Die resultierende Mischung wurde 3 Stunden auf 60°C erwärmt. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung auf ~ 10 ml bei reduziertem Druck konzentriert, daraufhin wurde das Konzentrat mit Ethylacetat gewaschen, um das Nebenprodukt (Vinyltoluolsulfon) zu entfernen. Falls nötig, wurde 1 ml konzentrierte NaCl zugefügt, um eine klare Trennung zwischen den beiden Schichten zu ergeben. Die wässrige Schicht wurde unter hohem Vakuum getrocknet, um einen gebrochen weißen Schaum zu ergeben. Der feste Schaum wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden bei reduziertem Druck konzentriert und mit Ethylacetat behandelt und bei 0°C 2 Stunden gehalten, um Präzipitate zu ergeben. Die ausgefällten Feststoffe wurden gesammelt und getrocknet, um 1,37 g einer isomeren Mischung aus Verbindung 9 (Natriumsalz) und Verbindung 10 (Natriumsalz) (1:1-Verhältnis von 6- und 6-Isomer) als weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 1,77 und 1,80 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 3,33 und 3,34 (s, 3H), 3,51 und 3,54 (2 s, 3H; 5-OMe und 6-OMe), 4,19 und 4,20 (s, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 6,70 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,68 (m, 3H).



Reaktionsschema 11

4-(3-Isopropylphenoxyacetamido)buttersäure (Intermediat 24)

[0092] Eine Mischung aus 3-Isopropylphenoxyessigsäure (hergestellt durch die Reaktion von 3-Isopropylphenol mit Chloressigsäure in der Gegenwart von Natriumhydroxid, 5,0 g, 25,8 mmol) und SOCl_2 (5,0 ml, 8,2 g, 68,8 mmol) in 10 ml Benzol wurde 2 Stunden im Rückfluss erwärmt. Daraufhin wurden die flüchtigen Materialien durch Vakuumdestillation entfernt, um ein 3-Isopropylphenoxyessigsäurechlorid als hellbraunes Öl zu ergeben. Zu einer Eisbad-gekühlten Lösung aus 4-Aminobuttersäure (5,3 g, 51,6 mmol, 2,0 Äq.) und NaOH (2,0 g, 51,6 mmol) in 60 ml H_2O und 80 ml CH_3CN wurden tröpfchenweise das Säurechlorid in 40 ml CH_3CN und NaHCO_3 (3,3 g, 38,7 mmol, 1,5 Äq.) in 50 ml H_2O zugefügt. Die resultierende Mischung wurde kräftig 5 Stunden gerührt.

[0093] Daraufhin war das meiste CH_3CN bei reduziertem Druck entfernt, die Mischung wurde bei Raumtemperatur mit konzentrierter HCl auf einen pH von 2 angesäuert. Die resultierenden weißen Präzipitate wurden durch Filtration gesammelt, mit H_2O gewaschen, gefolgt von Hexan und unter Hochvakuum getrocknet, um das Intermediat 24 (6,6 g, 92 %) als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,23 (m, 1H).

4-(3-Isopropylphenoxyacetamido)-buttersäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 25)

[0094] Eine Mischung aus 4-(3-Isopropylphenoxyacetamido)-buttersäure (Intermediat 24, 3,1 g, 11,1 mmol, 1,1 Äq.), 2-(3-Nitrobenzolsulfonyl)ethanol (2,3 g, 10,0 mmol) und TsOH·H₂O (0,5 g) in 100 ml Benzol wurde über Nacht auf Rückflusstemperatur mit einer Dean-Stark-Falle erwärmt. Daraufhin wurde die Mischung durch Verdampfen konzentriert und das resultierende restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (CH₂Cl₂ zu 1 % MeOH in CH₂Cl₂), um das Intermediat 25 (4,8 g, 97 %) als hellgelbes Öl zu ergeben, das sich beim Stehenlassen verfestigte.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,22 (d, 6H), 1,79 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 4,46 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,78 (s, 1H)

4-(4-Chlorsulfonyl-3-isopropylphenoxyacetamido)-buttersäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 26)

[0095] Zu einer Mischung aus 4-(3-Isopropylphenoxyacetamido)-buttersäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 25, 4,8 g, 9,75 mmol) und 2 ml CH₂Cl₂ wurde tröpfchenweise CISO₃H (3,3 ml, 5,8 g, 50 mmol) bei 0°C unter kräftigem Rühren zugefügt. Die Mischung wurde 40 min bei 0°C gerührt und wurde dann auf zerkleinertes Eis unter kräftigem Rühren gegossen, um eine dicke Masse zu ergeben. Diese wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Schichten wurden getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das restliche Öl wurde über eine kurze Silikagelsäule geführt, um Material zu entfernen, das sich auf der DC nicht bewegte. Das Eluens wurde konzentriert, um das Intermediat 26 (3,3 g, 57 %) als hellbraunen Schaum zu ergeben.

4-[2-(3-Isopropyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfonyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)acetylamino]buttersäure-2-(3-nitro-benzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 27)

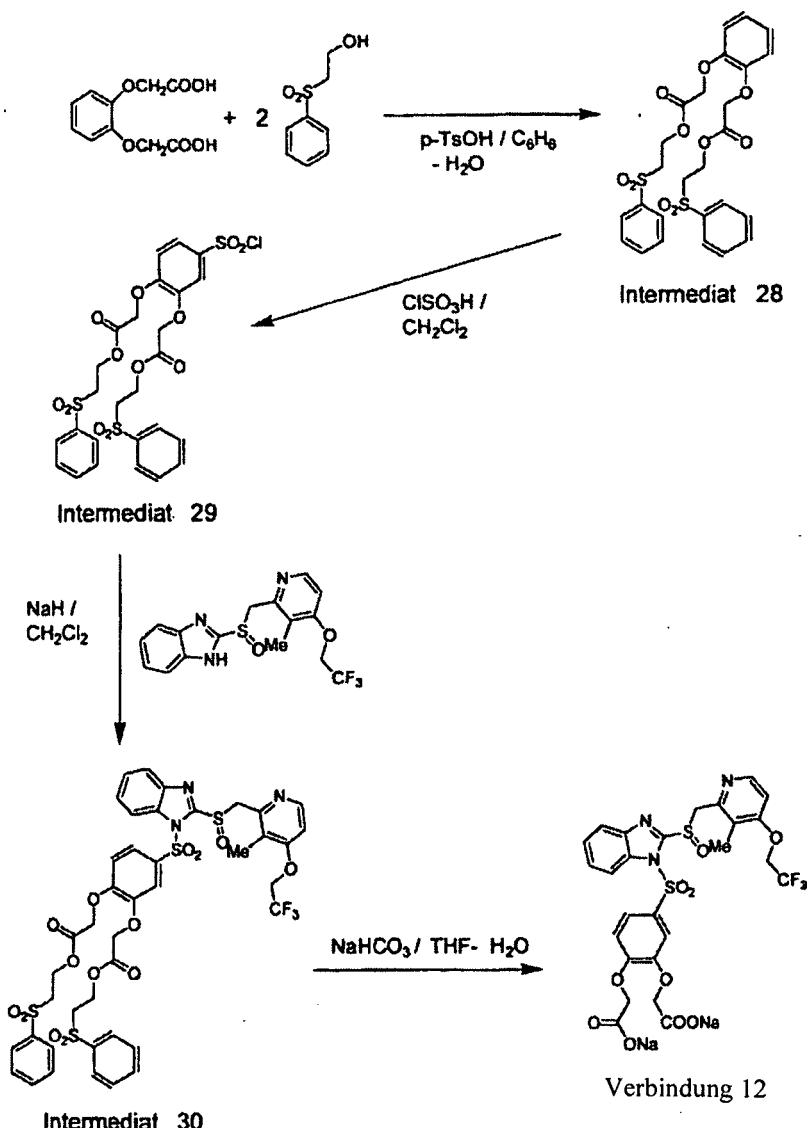
[0096] Zu einer heterogenen Mischung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethansulfonyl]-1H-benzimidazol (500 mg, 1,36 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde NaH (40 mg, 1,65 mmol) bei Raumtemperatur zugefügt, was zu einer klaren Lösung führte. Zu dieser klaren Mischung wurde 4-(4-Chlorsulfonyl-3-isopropylphenoxyacetamido)buttersäure-2-(3-nitrobenzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 26, 1,0 g, 1,70 mmol, 1,25 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 ml) bei Raumtemperatur zugefügt und dann wurde die Mischung 2 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Schichten wurden getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ zu 3 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um das Intermediat 27 (1,0 g, 80 %) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,90 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,19 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,55 (m, 4H), 5,17 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,83 (m, 3H), 8,07 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,75 (s, 1H).

4-[2-(3-Isopropyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfonyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)acetylamino]buttersäure-Natriumsalz (Verbindung 11)

[0097] Eine Lösung aus 4-[2-(3-Isopropyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfonyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)acetylamino]buttersäure-2-(3-nitro-benzolsulfonyl)ethylester (Intermediat 27, 1,0 g, 1,08 mmol) und NaHCO₃ (109 mg, 1,30 mmol, 1,2 Äq.) in THF-H₂O (6 ml-3 ml) wurde für 0,5 Stunden auf 70°C erwärmt. Daraufhin wurden die flüchtigen Materialien durch Verdampfung entfernt, das restliche Öl in CH₂Cl₂ gelöst und die Mischung gefiltert, um nicht gelösten Feststoff zu entfernen. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck verdampft und der restliche Halbfeststoff wurde mit Ether-EtOAc (10:1) behandelt, um den Feststoff auszufällen, der kurz mit CH₃CN behandelt wurde. Der Feststoff wurde aus der CH₃CN-Suspension durch Filtration gesammelt, um die Verbindung 11 (550 mg, 69 %) als gebrochen weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,80 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 4,36-4,50 (m, 6H), 4,73 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,76-7,91 (m, 3H), 8,14 (m, 1H).



Reaktionsschema 12

[2-(2-Benzolsulfonylethoxycarbonylmethoxy)-phenoxy]essigsäure-2-benzolsulfonylethylester (Intermediat 28)

[0098] Eine Mischung aus 1,2-Phenylendioxydiessigsäure (erhältlich von Aldrich, 3,0 g, 13,3 mmol), 2-(Phenylsulfonyl)ethanol (5,0 g, 26,5 mmol) und $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,5 g) in 100 ml Benzol wurde über Nacht auf Rückflusstemperatur mit einer Dean-Stark-Falle erwärmt. Daraufhin wurde die Mischung bei reduziertem Druck durch Verdampfung konzentriert, Wasser wurde zugefügt und die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das resultierende restliche Öl wurde durch eine kurze Säulenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2) gereinigt, um Intermediat 28 (7,4 g, 99 %) als hellbraunes Öl zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,48 (t, 4H), 4,48 (s, 4H), 4,53 (t, 4H), 6,80 (t, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,57 (m, 4H), 7,64 (m, 2H), 7,92 (m, 4H).

[2-(2-Benzylsulfonyl-ethoxycarbonylmethoxy)-4-chlorsulfonyl-phenoxy]essigsäure-2-benzolsulfonylethylester (Intermediat 29)

[0099] Zu einer Lösung aus [2-(2-Benzylsulfonyl-ethoxycarbonylmethoxy)phenoxy]essigsäure-2-benzolsulfonylethylester (Intermediat 28, 7,4 g, 13,2 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 wurde tröpfchenweise CISO_3H (5,0 ml, 8,8 g, 75,8 mmol, 5,7 Äq.) bei 0°C unter kräftigem Rühren zugefügt. Die Mischung wurde 1,5 Stunden bei 0°C gerührt und dann auf zerkleinertes Eis unter kräftigem Rühren gegossen, was zu einer dicken Masse führte. Diese wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Schichten wurden getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das restliche Öl wurde im Vakuum über Nacht getrocknet, um das Intermediat 29 (8,0 g, 92 %) als

gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,48 (m, 4H), 4,57 (m, 6H), 4,69 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,67 (m, 3H), 7,92 (m, 4H).

(2-(2-Benzolsulfonyl-ethoxycarbonylmethoxy)-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)essigsäure-2-benzolsulfonyl-ethylester (Intermediat 30)

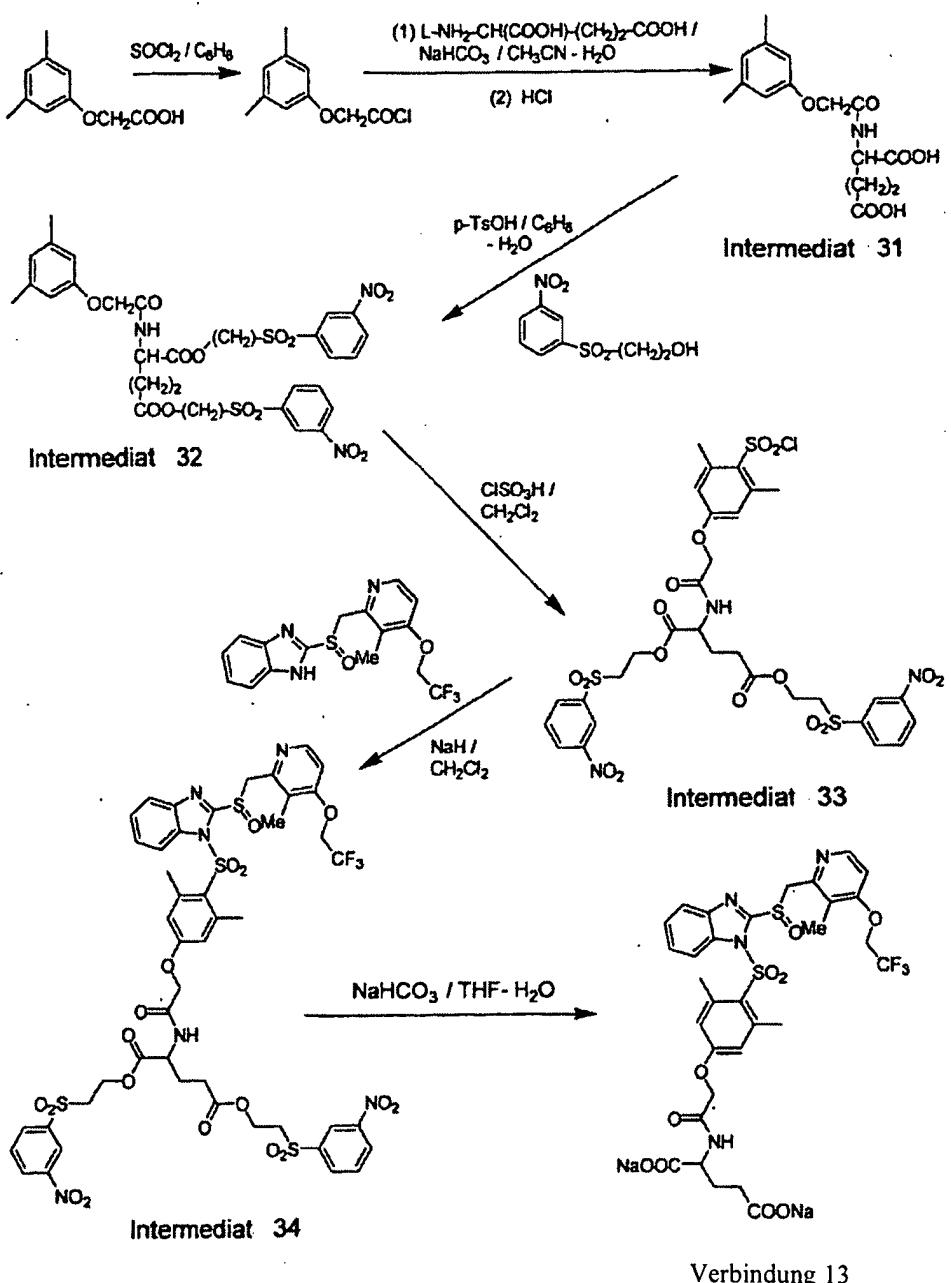
[0100] Zu einer heterogenen Mischung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol, (LANSOPRAZOLE) (500 mg, 1,35 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde NaH (40 mg, 1,63 mmol) bei Raumtemperatur zugefügt, was zu einer klaren Lösung führte. Zu dieser klaren Mischung wurde [2-(2-Benzolsulfonyl-ethoxycarbonylmethoxy)-4-chlorsulfonyl-phenoxy]-essigsäure-2-benzolsulfonyl-ethylester (Intermediat 29, 1,0 g, 1,63 mmol, 1,2 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 ml) bei Raumtemperatur zugefügt und die Mischung wurde 3 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organischen Schichten getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das restliche Öl wurde durch Säulen-chromatographie (CH₂Cl₂ zu 2 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um Intermediat 30 (1,05 g, 78 %) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,31 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 4,46-4,56 (m, 10H), 5,03 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,64 (m, 3H), 7,78 (dd, 2H), 7,88 (m, 4H), 7,98 (d, 1H), 8,28 (m, 1H).

(2-Carboxymethoxy-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)-essigsäure-Dinatriumsalz (Verbindung 12)

[0101] Eine Lösung aus (2-(2-Benzolsulfonyl-ethoxycarbonylmethoxy)-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxy)essigsäure-2-benzolsulfonyl-ethylester (Intermediat 30, 500 mg, 0,50 mmol) und NaHCO₃ (90 mg, 1,10 mmol, 2,2 Äq.) in THF-H₂O (6 ml-3 ml) wurde 2 Stunden auf 70°C erwärmt. Daraufhin wurden die flüchtigen Materialien durch Verdampfung bei reduziertem Druck entfernt und der restliche Halbfeststoff wurde kurz mit MeOH-CH₂Cl₂ (1:1) behandelt. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um Verbindung 12 (300 mg, 74 %) als gebrochen weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,20 (s, 3H), 4,14 (m, 4H), 4,86 (m, 3H), 5,10 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,02 (m, 2H).



Verbindung 13

Reaktionsschema 13

N-(3,5-Dimethylphenoxyacetyl)-L-glutaminsäure (Intermediat 31)

[0102] Zu einer Lösung aus 3,5-Dimethylphenoxyessigsäure (9,0 g, 50 mmol) in Benzol (100 ml) wurde Thionylchlorid (10,89 ml) zugefügt. Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden im Rückfluss erwärmt, dann wurde das Benzol durch Destillation entfernt. Das restliche Material wurde im Vakuum getrocknet, um 3,5-Dimethylphenoxyacetylchlorid zu ergeben, das in 20 ml Acetonitril gelöst und in situ verwendet wurde. L-Glutaminsäure (8,8 g, 60 mmol) wurde in einer Lösung aus Natriumcarbonat (12,72 g, 150 ml, 20 mmol) gelöst und das 3,5-Dimethylphenoxyacetylchlorid in der Acetonitrillösung wurde langsam zugefügt, während der pH von 8 von Zeit zu Zeit durch Zugabe einer Natriumcarbonatlösung eingestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und auf einen pH von 2 angesäuert, um ein festes Präzipitat zu ergeben. Das feste Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit heißem Benzol behandelt, gefiltert und wiederum mit Benzol gewaschen, um Intermediat 31 zu ergeben (9,2 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,81 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,19 (m, 8H), 4,26 (m, 1H), 4,43 (dd, 2H), 6,54 (m, 3H), 8,22 (d, 1H, NH).

3,5-Dimethylphenoxyacetyl-glutaminsäure-bis[2-(3-nitrophenylsulfonyl)ethyl]ester (Intermediat 32)

[0103] Eine Mischung aus N-(3,5-Dimethylphenoxyacetyl)-L-glutaminsäure (Intermediat 31, 3,0 g, 10,0 mmol), 2-(3-Nitrophenylsulfonyl)ethanol (4,6 g, 20,0 mmol) und p-TsOH·H₂O (0,5 g) in 100 ml Benzol wurde über Nacht auf Rückflusstemperatur mit einer Dean-Stark-Falle erwärmt. Daraufhin wurde die Mischung durch Verdampfung konzentriert, Wasser wurde zugeführt und die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und durch Verdampfung bei reduziertem Druck konzentriert. Das restliche Öl wurde durch eine kurze Säulenchromatographie (Silikagel, CH₂Cl₂) gereinigt, um Intermediat 32 (4,6 g, 62 %) als hellbraunes Öl zu ergeben.
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,82 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 3,54 (m, 4H), 4,48 (m, 7H), 6,55 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, NH), 7,82 (m, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,52 (m, 2H), 8,76 (s, 2H).

2-[2-(4-Chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxy)-acetylamino]-pentandisäure-bis-[2-(3-nitro-benzolsulfonyl)-ethyl]ester (Intermediat 33)

[0104] Zu einer Mischung aus 3,5-Dimethylphenoxyacetyl-glutaminsäure-bis-[2-(3-nitrophenylsulfonyl)ethyl]ester (Intermediat 32, 4,4 g, 5,99 mmol) und 10 ml CH₂Cl₂ wurde tröpfchenweise CISO₃H (2,0 ml, 3,5 g, 29,9 mmol, 5,0 Äq.) bei 0°C unter kräftigem Rühren zugefügt. Die Mischung wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt und dann auf zerkleinertes Eis unter kräftigem Rühren gegossen, was zu einer dicken Masse führte. Diese wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Schichten wurden getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das restliche Öl wurde im Vakuum über Nacht getrocknet, um Intermediat 33 (2,5 g, 44 %) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,87 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 3,55 (m, 4H), 4,46-4,64 (m, 7H), 6,79 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, NH), 7,84 (m, 2H), 8,27 (m, 2H), 8,52 (m, 2H), 8,77 (m, 2H).

2-[2-(3,5-Dimethyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)-acetylamino]pentandisäure-bis-[2-(3-nitro-benzolsulfonyl)-ethyl]ester (Intermediat 34)

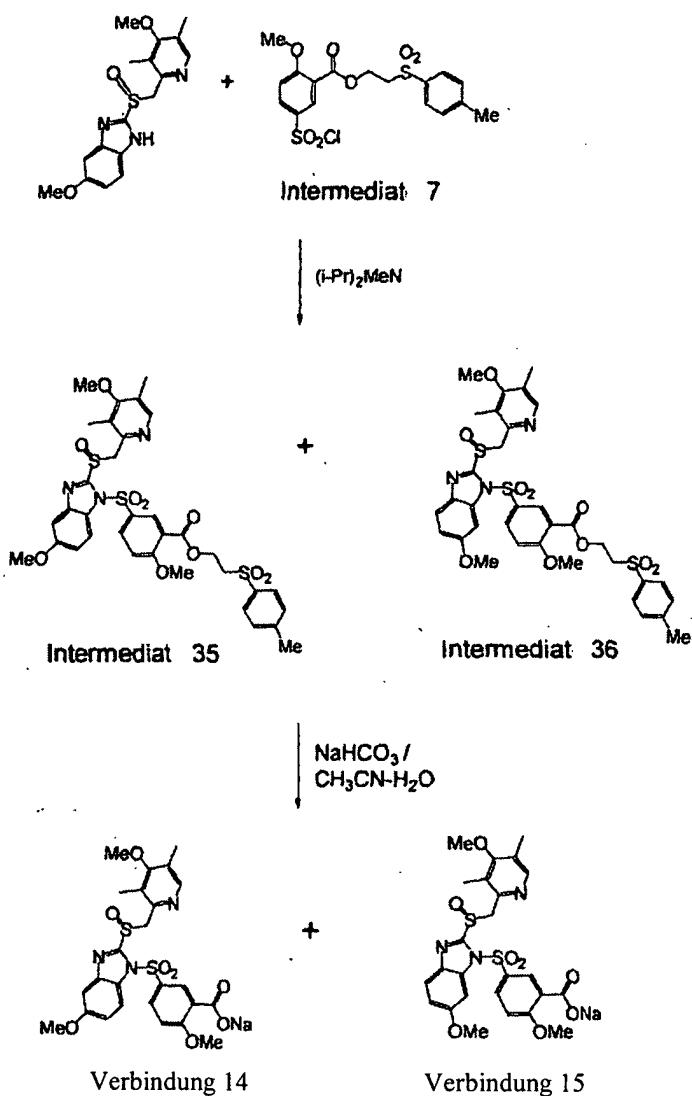
[0105] Zu einer heterogenen Mischung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol (LANSOPRAZOLE) (550 mg, 1,49 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde NaH (43 mg, 1,80 mmol) bei Raumtemperatur zugefügt, was zu einer klaren Lösung führte. Zu dieser klaren Mischung wurde 2-[2-(4-Chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxy)acetylamino]-pentandisäure-bis-[2-(3-nitro-benzolsulfonyl)-ethyl]ester (Intermediat 33, 1,5 g, 1,80 mmol, 1,2 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 ml) bei Raumtemperatur zugefügt und die resultierende Mischung wurde 4 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Schichten getrocknet und durch Verdampfung bei reduziertem Druck konzentriert. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ zu 2 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um Intermediat 34 (900 mg, 52 %) als hellbraunen Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,85 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,21 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,53 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,42 (m, 8H), 4,95 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,82 (m, 3H), 8,25 (m, 3H), 8,48 (m, 2H), 8,73 (m, 2H).

2-[2-(3,5-Dimethyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)-acetylamino]pentandisäure-Natriumsalz (Verbindung 13)

[0106] Eine Lösung aus 2-[2-(3,5-Dimethyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)acetylamino]-pentandisäure-bis-[2-(3-nitro-benzolsulfonyl)-ethyl]ester (Intermediat 34, 800 mg, 0,69 mmol) und NaHCO₃ (120 mg, 1,41 mmol, 2,05 Äq.) in THF-H₂O (6 ml-3 ml) wurde 3 Stunden auf 70°C erwärmt. Daraufhin wurden flüchtige Materialien durch Verdampfung bei reduziertem Druck entfernt, der restliche Halbfeststoff mit EtOAc behandelt und die Mischung gefiltert, um ungelöste Materialien zu entfernen. Das Filtrat wurde auf ein Gesamtvolumen von ungefähr 3 ml konzentriert und dann wurde Diethylether der Mischung zugefügt. Ein festes Präzipitat bildete sich und wurde durch Filtration gesammelt, um Verbindung 13 (400 mg, 73 %) als gebrochen weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,81 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,16 (m + s, 5H), 2,47 (s, 6H), 4,40 (m, 1H), 4,97 (d, 1H), 9,75 (m, 2H), 4,85 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 8,31 (d, 1H).



Reaktionsschema 14

Mischung aus

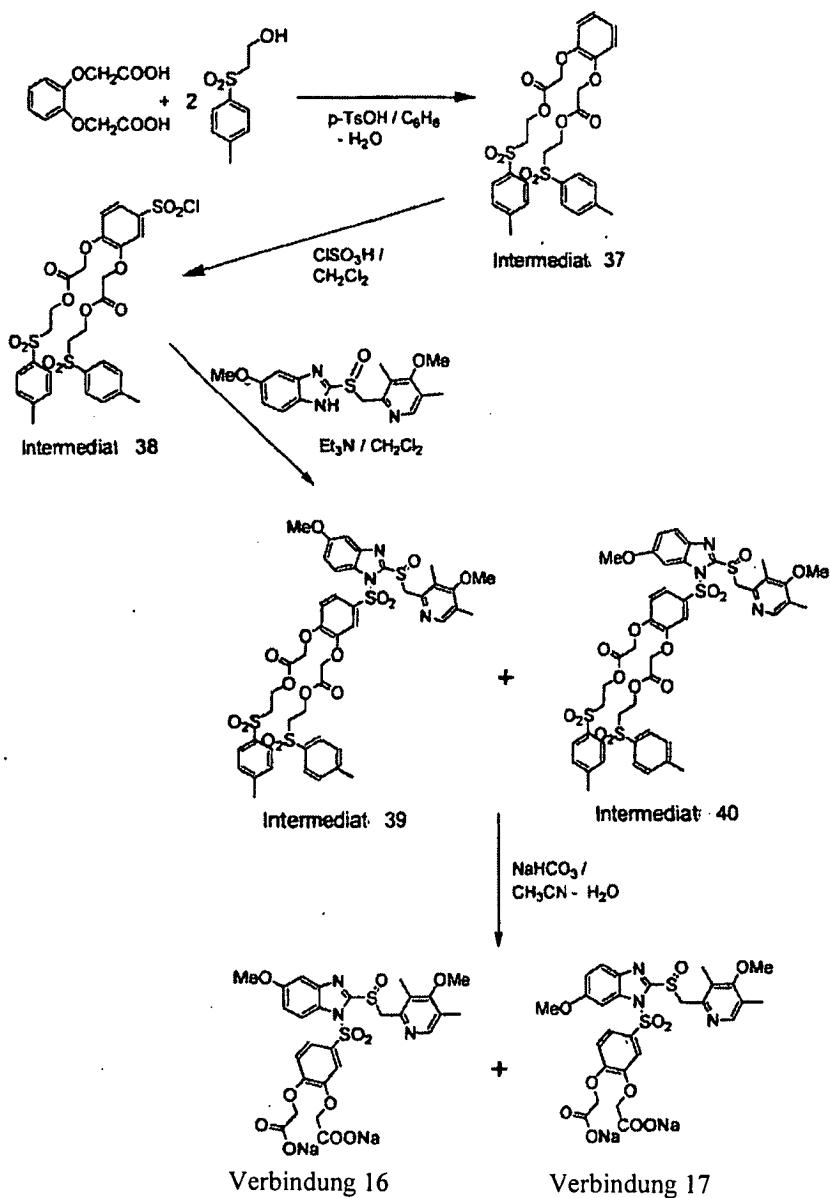
2-Methoxy-5-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediate 35) und
2-Methoxy-5-[6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediate 36)

[0107] 2-Methoxy-5-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol (1,5 g, 4,35 mmol) und 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl-5-chlorsulfonyl-2-methoxybenzoat (Intermediate 7, 2,2 g, 5,09 mmol) wurde in Di(isopropyl)methylamin (4 ml) und Dichlormethan (20 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dichlormethan (100 ml) wurde zugefügt und die Mischung mit Wasser gewaschen. Die Dichlormethanschicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um einen Sirup zu ergeben, der durch Silikagel-Säulenchromatographie (Eluens: 2 % MeOH in Dichlormethan) gereinigt wurde. Eine isomere Mischung aus 2-Methoxy-5-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediate 35) und 2-Methoxy-5-[6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediate 36), 2,96, (92 %) wurde als weißer Schaum erhalten.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,81 und 3,91 (2 s, 6H), 4,58 (m, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,17-7,30 (m, 2H), 7,66-7,89 (m, 2H), 8,25 (m, 1H), 8,15 und 8,45 (2 s, 1H).

2-Methoxy-5-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 14) und 2-Methoxy-5-[6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 15)

[0108] Die Mischung aus 2-Methoxy-5-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat 35) und 2-Methoxy-5-6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylether (Intermediat 36), (2,8 g, 3,78 mmol) wurde in Acetonitril (28 ml) gelöst und eine wässrige Lösung Natriumbicarbonat (350 mg, 4,15 mmol, 1,1 Äq.) in Wasser (14 ml) wurde zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 60°C gerührt und dann auf ungefähr 14 ml bei reduziertem Druck konzentriert. Das Konzentrat wurde mit Ethylacetat (25 ml) extrahiert und die wässrige Schicht im Vakuum lyophilisiert. Das restliche Material wurde in Dichlormethan gelöst und gefiltert. Das Filtrat wurde auf ungefähr 5 ml konzentriert, woraufhin Ethylacetat (50 ml) zugefügt wurde. Die Mischung wurde 2 Stunden bei -20°C gehalten, zu welchem Zeitpunkt weiße Präzipitate durch Filtration gesammelt wurden. Eine Mischung (1:1) von 2-Methoxy-5-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 14) und 2-Methoxy-5-[6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 15), 1,6 g (72 %) wurde erhalten. Die zweite Ernte des Produkts, 0,15 g, wurde aus dem Filtrat nach Konzentration und Kristallisation erhalten.

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 1,89 (m, 6H), 3,43 (2 s, 3H), 3,55-3,67 (4 s, 6H), 4,63 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 6,84-7,06 (m, 3H), 7,34 und 7,51 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,94 (d, 1H).



Reaktionsschema 15

{2-[2-(Toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 37)

[0109] 1,2-Phenylendioxydiessigsäure (erhältlich von Aldrich, 5 g, 22,1 mmol) und 2-(p-Tolylsulfonyl)ethanol (erhältlich von Aldrich, 8,8 g, 44,2 mmol) wurden zu Toluol (100 ml) zugefügt. Katalytische Mengen von p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,5 g) wurden zugefügt und die Reaktionsmischung wurde unter Entfernung von Wasser unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle im Rückfluss erwärmt. Nach 6 Stunden Rückfluss wurde das Toluol abdestilliert. Das restliche Material wurde in Dichlormethan (250 ml) gelöst und mit Wasser (200 ml) und 6 N Natriumbicarbonatlösung (150 ml) gewaschen. Die Dichlormethanschicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um 13 g (99 %) {2-[2-(Toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 37) zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,46 (s, 6H), 3,46 (t, 4H), 4,52 (m, 8H), 6,80 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 7,35 (d, 4H), 7,78 (d, 4H).

{4-Chlorsulfonyl-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 38)

[0110] {2-[2-(Toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 37) (13 g, 22 mmol) wurde zu Dichlormethan (30 ml) zugefügt und in einem Eisbad gekühlt. Chlorsulfinsäure (10 ml) wurde langsam zugefügt und die Mischung wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt, dann 1 Stun-

de bei Raumtemperatur. Daraufhin wurde sie auf zerkleinertes Eis (200 g) unter Rühren gegossen. Die Präzipitate wurden mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanschicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, der Rest im Vakuum getrocknet, um 17,3 g {4-Chlorsulfonyl-2-[2-toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 38) zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,43 (2 s, 6H), 3,46 (m, 4H), 4,56 (m, 4H), 4,59 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,67 (d, 1H), 7,79 (m, 4H).

Eine Mischung aus

{4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 39) und {4-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 40)

[0111] {4-Chlorsulfonyl-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 38) (7,6 g, 11 mmol) und 5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol (3,5 g, 10 mmol) wurden einer Lösung zugefügt, die aus Dichlormethan (50 ml) und Triethylamin (6 ml) bestand. Die Reaktionsmischung wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dichlormethan (200 ml) wurde zugefügt und die Dichlormethanschicht wurde mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die Dichlormethanschicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Chromatographie auf einer Silikagelsäule gereinigt, um 6,7 g einer Mischung aus

{4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 39) und {4-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 40) zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 3,44 (m, 4H), 3,76-3,91 (3 s, 6H), 4,48 (m, 4H), 4,58 (m, 4H), 5,03 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,63-7,79 (m, 7H), 8,20 (s, 1H).

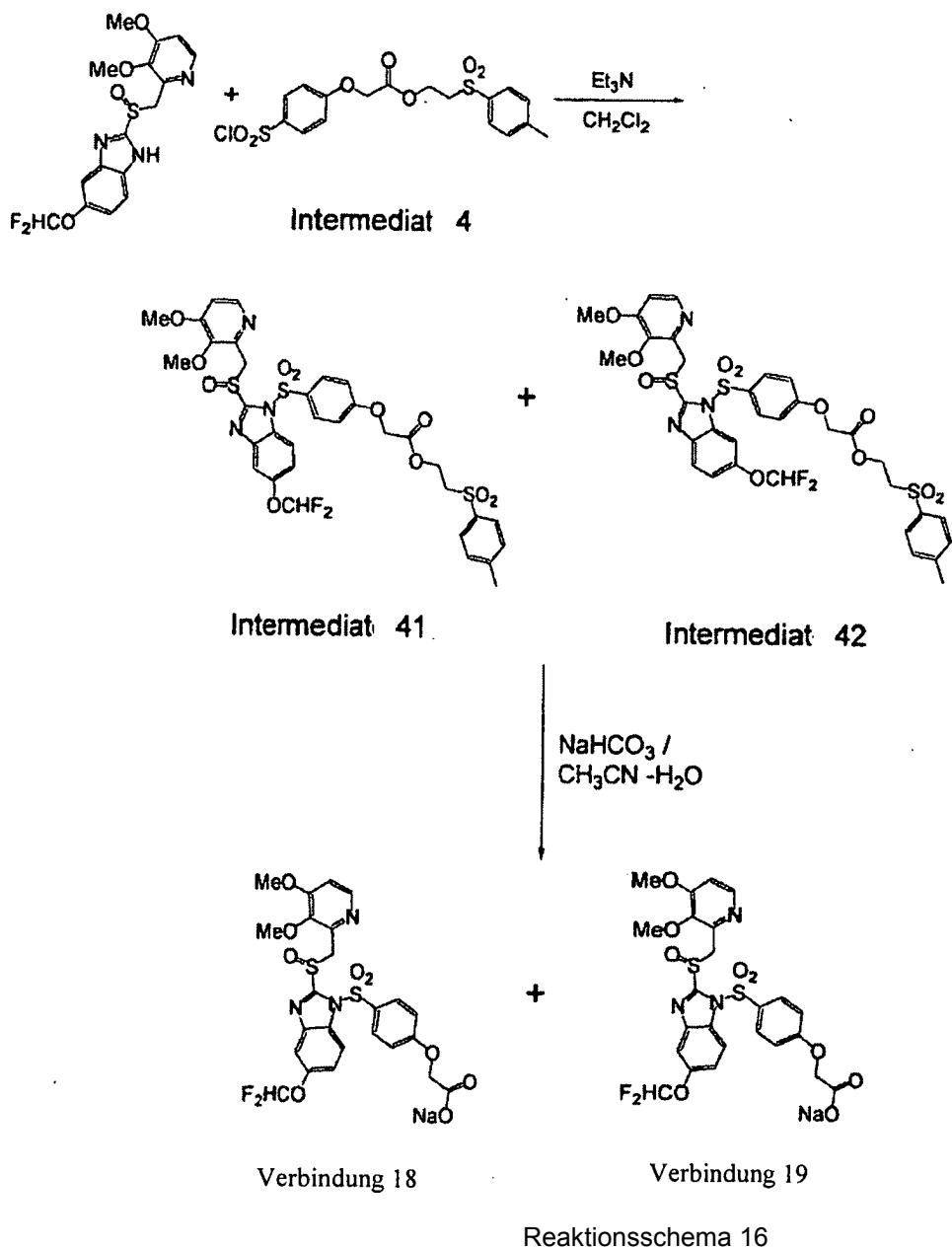
{2-Carboxymethoxy-4-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}-essigsäure-Dinatriumsalz (Verbindung 16) und {2-Carboxymethoxy-4-[6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}-essigsäure-Dinatriumsalz (Verbindung 17)

[0112] Eine Mischung aus {4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 39) und {4-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-phenoxy}-essigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 40) (6,5 g, 6,5 mmol) wurde in Acetonitril (50 ml) gelöst und eine Lösung aus Natriumbicarbonat (1,15 g, 13,7 mmol) in Wasser (30 ml) wurde zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck auf ungefähr 30 ml konzentriert und mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde lyophilisiert und der Rest mit Chloroform (200 ml) extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden gefiltert und auf ungefähr 7 ml konzentriert. Ethylacetat wurde zu dem Konzentrat zugefügt, um weiße Präzipitate zu ergeben. Die Suspension wurde 3 Stunden bei 0°C gehalten und der Feststoff durch Filtration gesammelt.

Eine 1:1-Mischung von

{2-Carboxymethoxy-4-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}-essigsäure-Dinatriumsalz (Verbindung 16) und {2-Carboxymethoxy-4-[6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}-essigsäure-Dinatriumsalz (Verbindung 17), 3,1 g, wurde erhalten.

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 1,92 (3 s, 6H), 3,48 (2 s, 3H), 3,64 und 3,73 (2 s, 3H; 5-OMe und 6-OMe), 4,32 (m, 4H), 4,62 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 6,74-6,84 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,30-7,60 (m, 2H), 7,71 (s, 1H).



Reaktionsschema 16

Mischung aus

4-[5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)methansulfinyl)-1H-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 41) und
 4-[6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)methansulfinyl)-1H-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 42)

[0113] Zu einer Lösung aus 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)methansulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz (4,3 g, 10,0 mmol) und 6 ml Et_3N in 50 ml CH_2Cl_2 wurde der Chlorsulfonylester (Intermediat 4, 5,0 g, 11,5 mmol, 1,15 Äq.) zugefügt. Ungefähr 2 g von festem NaHCO_3 wurde zugefügt, nachdem sich der Chlorsulfonylester vollständig in der Reaktionslösung gelöst hatte. (Ohne Zugabe von NaHCO_3 wird die Mischung schwarz, wenn die Reaktion abgeschlossen ist). Daraufhin wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2 zu 2 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um 7,8 g (99 %) einer Mischung aus 4-[5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)methansulfinyl)-1H-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester und 4-[6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)methansulfinyl)-1H-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediate 41 und 42; 1:1-Verhältnis) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

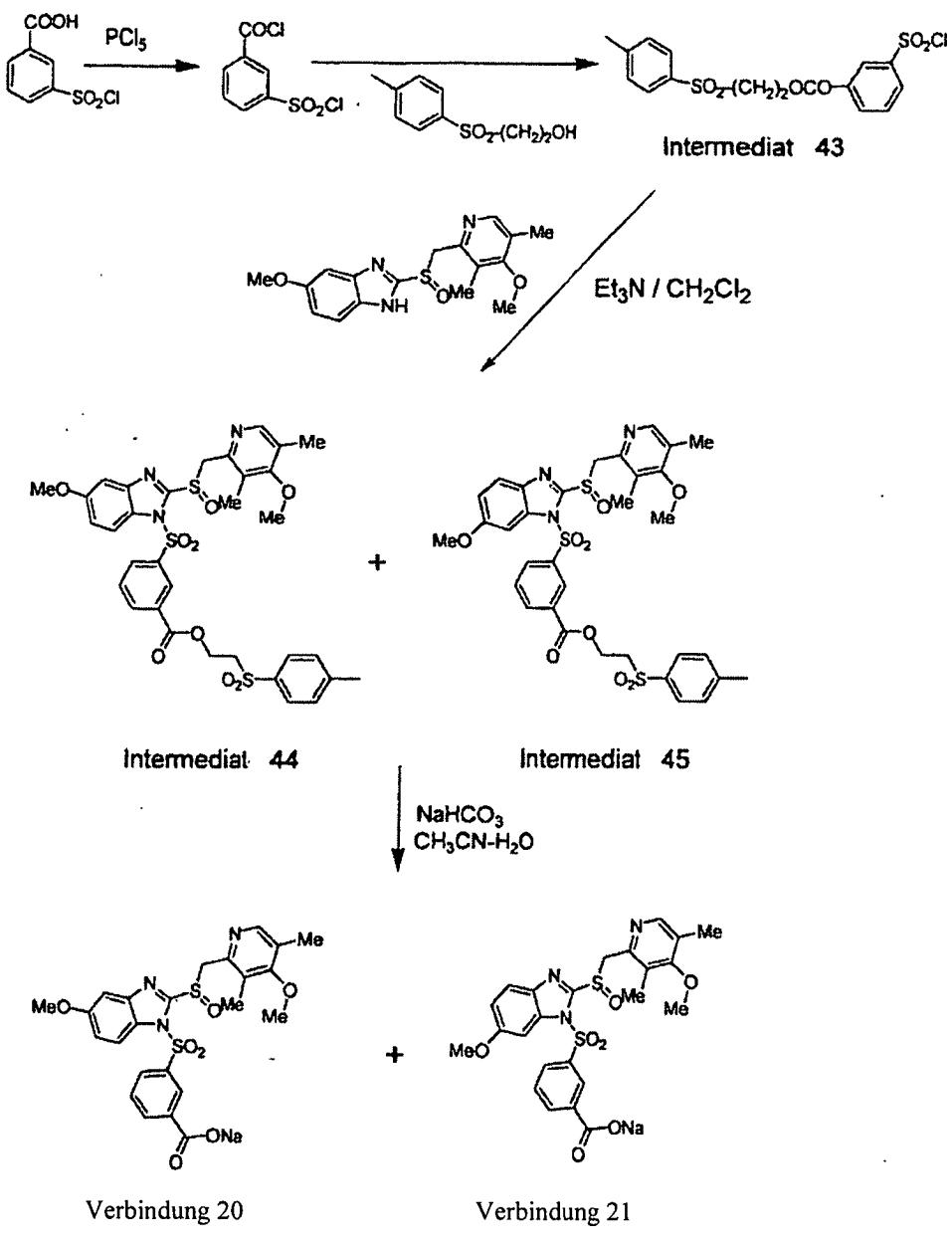
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,40 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,52 (m, 4H), 4,95 (dd, 2H), 6,55 (t, $J=73,4$, 5-OCHF₂ oder 6-OCHF₂, 1/2 H), 6,59 (t, $J=73,4$, 5-OCHF₂ oder 6-OCHF₂, 1/2 H), 6,78 (m, 1H),

6,95 (dd, 2H), 7,20-7,70 (m, 4H), 7,77 (m, 3H), 7,92-8,20 (m, 3H).

Mischung aus 4-[5-Difluormethoxy-(3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxycäure-Natriumsalz (Verbindung 18) und 4-[6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxycäure-Natriumsalz (Verbindung 19)

[0114] Zu einer Lösung einer Mischung von 4-[5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxycäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester und 4-[6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxycäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediate 41 und 42, 7,7 g, 9,9 mmol) in 70 mL CH_3CN wurde eine Lösung aus NaHCO_3 (0,94 g, 11,1 mmol, 1,2 Äq) in 35 mL H_2O zugefügt. Die Mischung wurde 5 Stunden auf 65°C erwärmt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, die Mischung wurde mit EtOAc gewaschen und dann wurde die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in CH_2Cl_2 gelöst, woraufhin die Mischung gefiltert wurde, um das unlösliche Material zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und das restliche Öl in 20 mL EtOAc gelöst. Diethylether wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 4,5 g (73 %) 4-[5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxycäure-Natriumsalz und 4-[6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxycäure-Natriumsalz (1:1-Verhältnis) als gebrochen weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 3,42 und 3,43 (2 s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 4,66 (m, 2H), 6,55 und 6,65 (t, $J=73,4$, 5-OCHF₂ oder 6-OCHF₂, 1/2 H), 6,69 (t, $J=73,4$, 5-OCHF₂ oder 6-OCHF₂, 1/2 H),, 6,75 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 7,19 und 7,37 (2 s, 1H), 7,43 und 7,58 (2 d, 1H), 7,70 (t, 2H), 7,83 (d, 1H).



Reaktionsschema 17

3-Chlorsulfonylbenzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 43)

[0115] Eine heterogene Mischung aus 3-Chlorsulfonylbenzoesäure (11,0 g, 50,0 mmol) in 18 ml SOCl_2 wurde 3 Stunden im Rückfluss erwärmt. Daraufhin wurde der Überschuss an SOCl_2 entfernt, das restliche braune Öl in 60 ml CH_3CN gelöst und daraufhin wurde 2-(p-Tolylsulfonyl)ethanol (9,4 g, 47,0 mmol, 0,95 Äq.) zugefügt. Die Mischung wurde 20 Stunden auf Rückflusstemperatur erwärmt. Daraufhin war das meiste CH_3CN entfernt, das resultierende Öl wurde durch eine kurze Säulchenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2) gereinigt, um ein hellbraunes Öl zu ergeben, das weiter unter Vakuum getrocknet wurde, um 19,1 g (95 %) eines hellbraunen Feststoffs zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,34 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,19 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

Eine Mischung aus
3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoesäure-2
-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 44) und
3-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoesäure-2
(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 45)

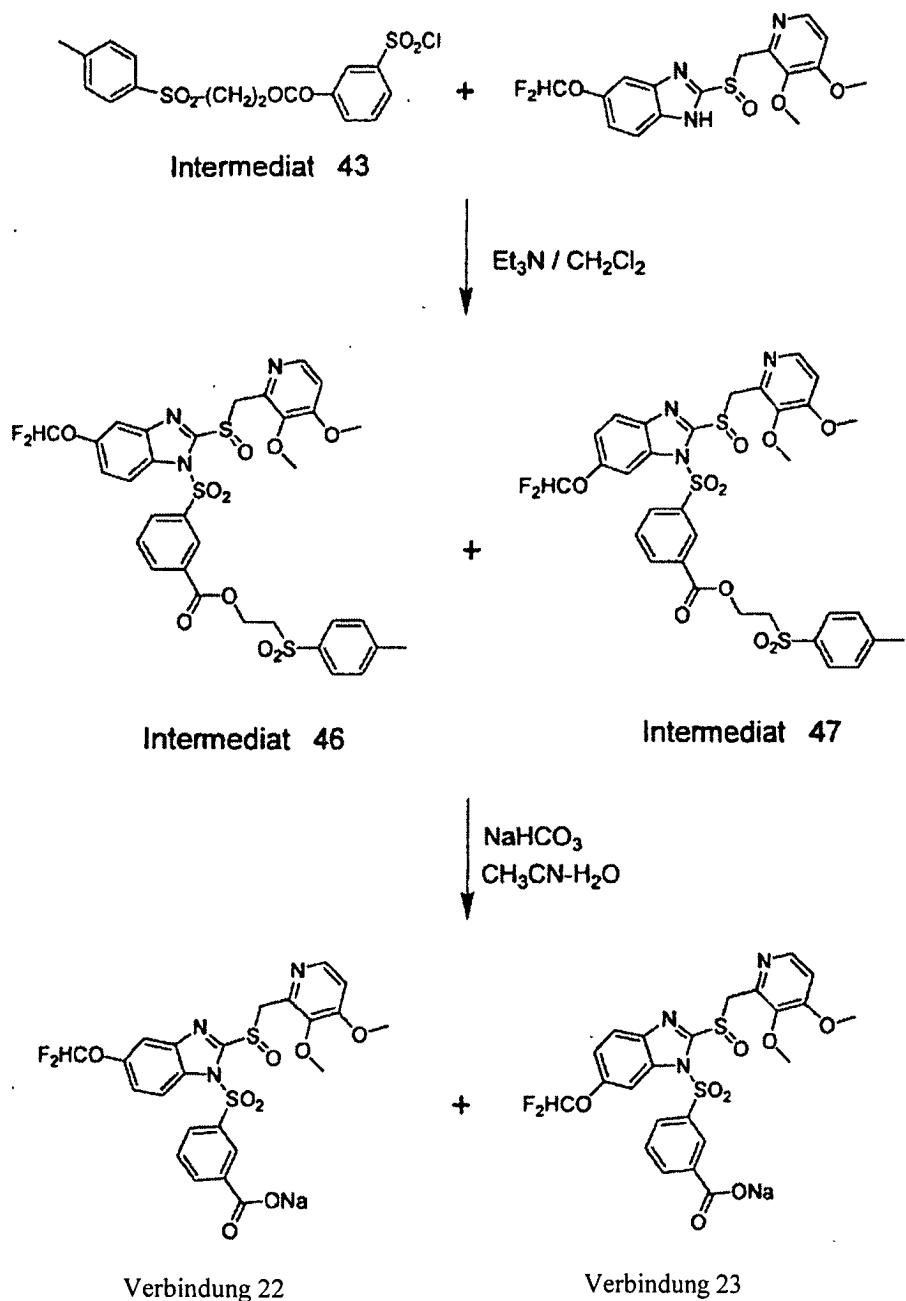
[0116] Zu einer heterogenen Mischung aus 5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfi-

nyl)-1H-benzimidazol (OMEPRAZOLE, 1,0 g, 2,90 mmol), 5 ml Et₃N und ca. 1 g NaHCO₃ in CH₂Cl₂ (20 mL) wurde das Sulfonylchlorid (Intermediate 43, 1,4 g, 3,48 mmol, 1,2 Äq.) in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur zugefügt und dann wurde die Mischung 2 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organischen Schichten getrocknet und konzentriert. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ zu 1 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um 1,67 g (81 %) einer Mischung aus 3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 44) und 3-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 45) (1:1-Verhältnis zwischen dem 5- und 6-Isomer) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,33 und 2,43 (s, 3H, 5- und 6-Isomere), 3,81 und 3,93 (s, 6H, 5- und 6-Isomere), 4,66 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 7,0-8,6 (m, 12H, 5- und 6-Isomere).

Mischung aus 3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 20) und 3-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 21)

[0117] Zu der Lösung einer Mischung aus 3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 44) und 3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 45) (1,6 g, 2,25 mmol) in 15 ml CH₃CN wurde eine Lösung von NaHCO₃ (225 mg, 2,7 mmol, 1,2 Äq.) in 8 ml H₂O bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung 2 Stunden auf 65°C erwärmt wurde. Danach wurde das meiste CH₃CN entfernt, die Mischung mit EtOAc extrahiert und dann wurde die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der resultierende Feststoff wurde in CH₂Cl₂ gelöst, woraufhin die Mischung gefiltert wurde, um unlösliche Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde auf nahe der Trockene konzentriert. Das resultierende restliche Öl wurde in ungefähr 2 ml CH₂Cl₂ gelöst und EtOAc wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das weiße Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit EtOAc-Ether (3:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 900 mg (72 %) einer Mischung aus 3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 20) und 3-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 21) (1:1-Verhältnis zwischen 5- und 6-Isomer) als weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 1,77 (m, 6H, 5- und 6-Isomere), 3,33-3,54 (m, 6H, 5- und 6-Isomere), 4,57 (d, 1H), 4,76 (m, 1H), 6,6-8,3 (m, 8H, 5- und 6-Isomere).



Reaktionsschema 18

Mischung aus

3-(5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 46) und
 3-(6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 47)

[0118] Zu einer heterogenen Mischung aus 5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-1H-benzimidazol-Natriumsalz (PANTOPRAZOL Natriumsalz, 1,0 g, 2,3 mmol), 5 ml Et_3N , und ungefähr 1 g NaHCO_3 in CH_2Cl_2 (15 ml) wurde das Sulfonylchlorid (Intermediat 43, 1,12 g, 2,77 mmol, 1,2 Äq.) in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung für 1,5 Stunden gerührt wurde. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Schichten getrocknet und konzentriert. Das resultierende restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um 1,0 g (58 %) einer Mischung aus 3-[5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 46) und 3-[6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 47) zu erhalten.

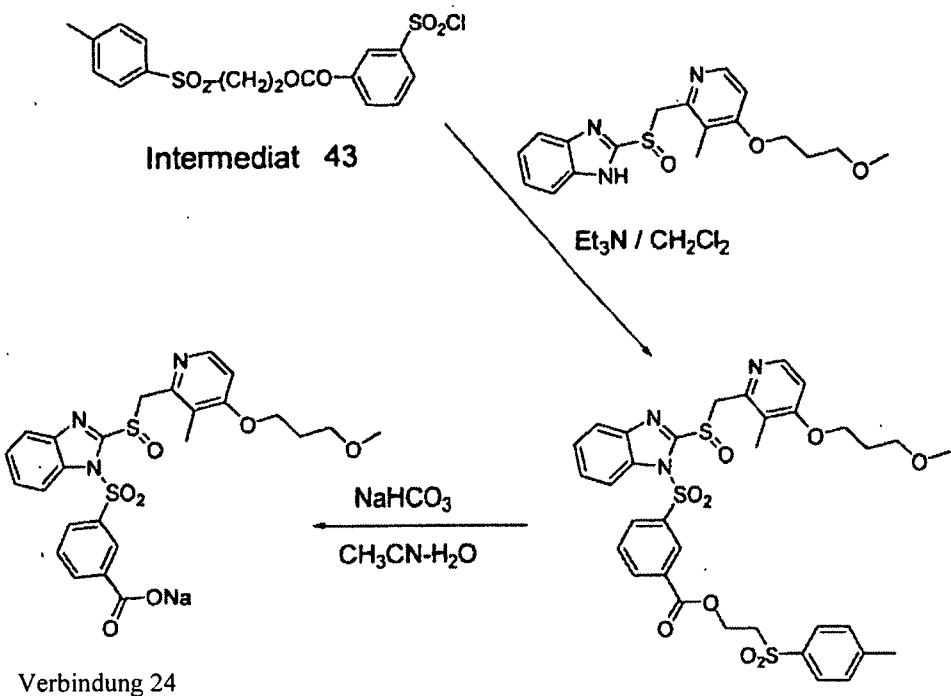
oluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 47) (1:1-Verhältnis zwischen 5- und 6-Isomer) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,27 und 2,29 (2 s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,93 (s, 6H), 4,66 (m, 2H), 5,03 (dd, 2H), 6,53 (t, J=73,4, 5-OCHF₂ oder 6-OCHF₂, 1/2 H), 6,63 (t, J=73,4, 5-OCHF₂ oder 6-OCHF₂, 1/2 H), 6,86 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,59 (m, 1,5H), 7,77 (m, 3H), 8,05 (m, 1,5H), 8,12 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,58 (2 s, 1H).

Mischung aus 3-(5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 22) und 3-(6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 23)

[0119] Zu einer Lösung einer Mischung aus 3-[5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 46) und 3-[6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 47) (1,0 g, 1,33 mmol) in 10 ml CH₃CN wurde eine Lösung von NaHCO₃ (125 mg, 1,47 mmol, 1,2 Äq.) in 5 ml H₂O bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung für 2,5 Stunden auf 65°C erwärmt wurde. Danach wurde das meiste CH₃CN entfernt, die Mischung mit EtOAc extrahiert und die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in CH₂Cl₂ gelöst, woraufhin die Mischung gefiltert wurde, um unlösliche Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde zu nahe der Trockene konzentriert, um ein Öl zu ergeben. Das Öl wurde in ungefähr 2 ml CH₂Cl₂ gelöst und EtOAc-Ether (2:1) wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit EtOAc-Ether (2:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 560 mg (71 %) der Mischung aus 3-[5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 22) und 3-[6-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 23) als weißen Feststoff (1:1-Verhältnis zwischen 5- und 6-Isomer) zu ergeben.

¹H-NMR (D₂O, 900 MHz) δ 3,52 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,75 (dd, 2H), 6,61 (t, J=73,4, 5-OCHF₂ oder 6-OCHF₂, 1/2 H), 6,71 (t, J=73,4, 5-OCHF₂ und 6-OCHF₂, 1/2 H; 5- und 6-Isomer), 6,79-8,36 (m, 9H).



Reaktionsschema 19

3-{2-[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 48)

[0120] Zu einer Lösung aus 2-[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]-methansulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz (RABEPRAZOL-Natriumsalz, 1,0 g, 2,62 mmol), 5 ml Et₃N und ungefähr 1 g NaHCO₃ in CH₂Cl₂

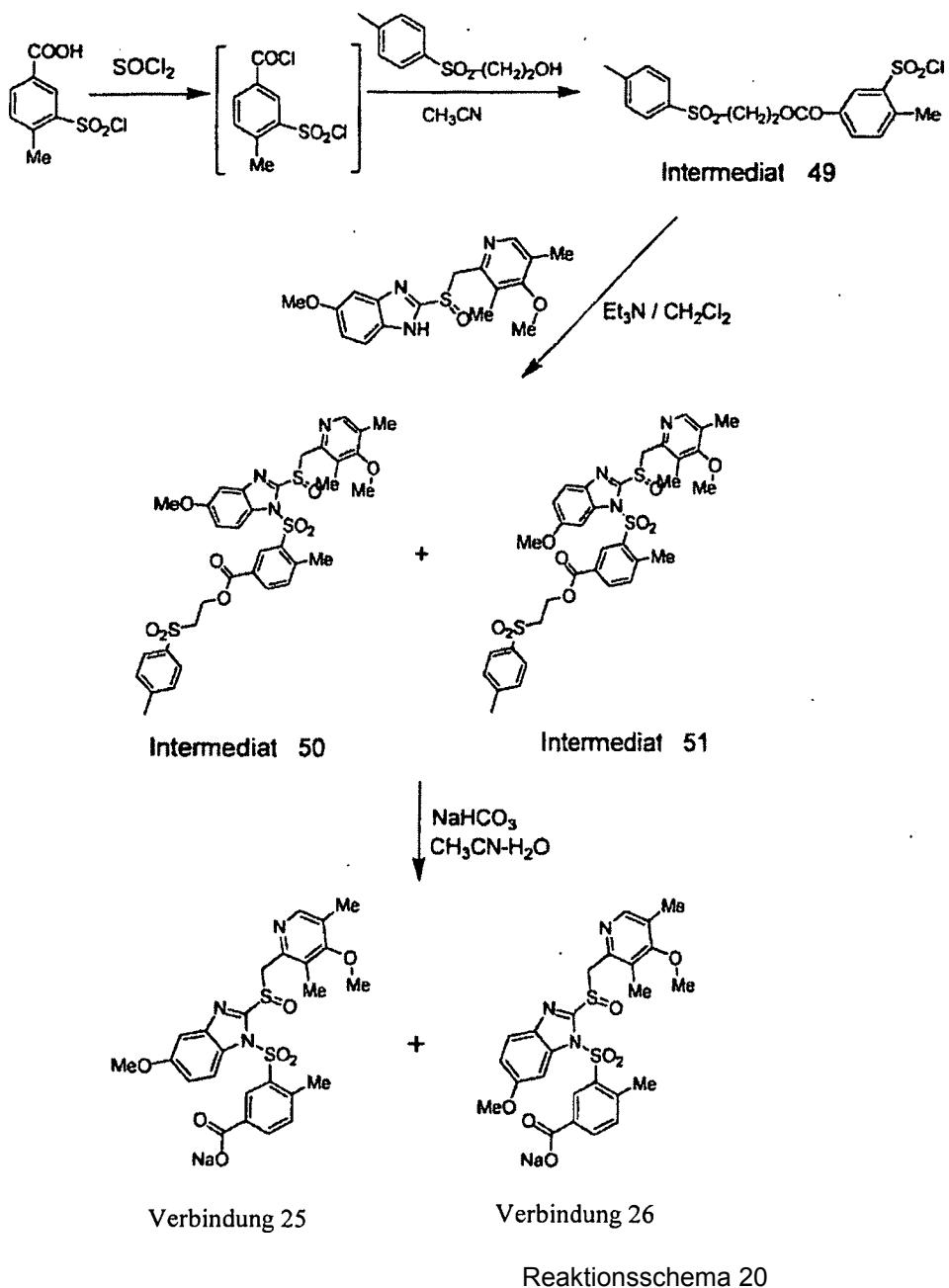
(15 ml) wurde Sulfonylchlorid (Intermediat 43, 1,27 g, 3,15 mmol, 1,2 Äq.) in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung 1,5 Stunden gerührt wurde. Daraufhin wurde Wasser zugeführt, die Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Schichten getrocknet und konzentriert. Das resultierende restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um 1,5 g (76 %) 3-[2-[4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-tol uol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 48) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,09 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 4,13 (t, 2H), 4,65 (m, 2H), 5,05 (dd, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,77 (m, 3H), 8,01 (t, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,60 (s, 1H).

3-[2-[4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 24)

[0121] Zu der Lösung des 3-[2-(4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methylpyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-2-(tol uol-4-sulfonyl)ethylesters (Intermediat 48, 1,5 g, 2,0 mmol) in 15 ml CH_3CN wurde eine Lösung aus NaHCO_3 (200 mg, 2,4 mmol, 1,2 Äq.) in 7 ml H_2O bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung für 2,5 Stunden auf 65°C erwärmt wurde. Daraufhin wurde das meiste CH_3CN entfernt, die Mischung mit EtOAc-Ether extrahiert und die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in CH_2Cl_2 gelöst und die Mischung wurde daraufhin gefiltert, um unlösliche Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde zu nahe der Trockene konzentriert. Das restliche Öl wurde in ungefähr 2 ml CH_2Cl_2 gelöst und EtOAc-Ether (1:1) wurde zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit EtOAc-Ether (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 700 mg (60 %) 3-[2-(4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 24) als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 1,66 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).



Reaktionsschema 20

3-Chlorsulfonyl-4-methylbenzoesäure-2-(p-tolylsulfonyl)ethylester (Intermediat 49)

[0122] Eine heterogene Mischung aus 3-Chlorsulfonyl-4-methylbenzoesäure (11,7 g, 50,0 mmol) in 18 ml SOCl_2 wurde 3 Stunden im Rückfluss erwärmt. Nachdem der Überschuss von SOCl_2 entfernt wurde, wurde das restliche braune Öl in 50 ml CH_3CN gelöst, woraufhin 2-(p-Tolylsulfonyl)ethanol (9,4 g, 47,0 mmol, 0,95 Äq.) zugefügt wurde. Die Mischung wurde 24 Stunden auf Rückflusstemperatur erwärmt. Daraufhin wurde das meiste CH_3CN entfernt, das restliche Öl durch kurze Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um ein hellbraunes Öl zu ergeben, das sich beim Stehenlassen verfestigte. Der Feststoff wurde weiter im Vakuum getrocknet, um 19,5 g (99 %) 3-Chlorsulfonyl-4-methylbenzoesäure-2-(p-tolylsulfonyl)ethylester (Intermediat 49) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,33 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 4,70 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

Mischung aus
3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 50) und

3-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzo
esäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 51)

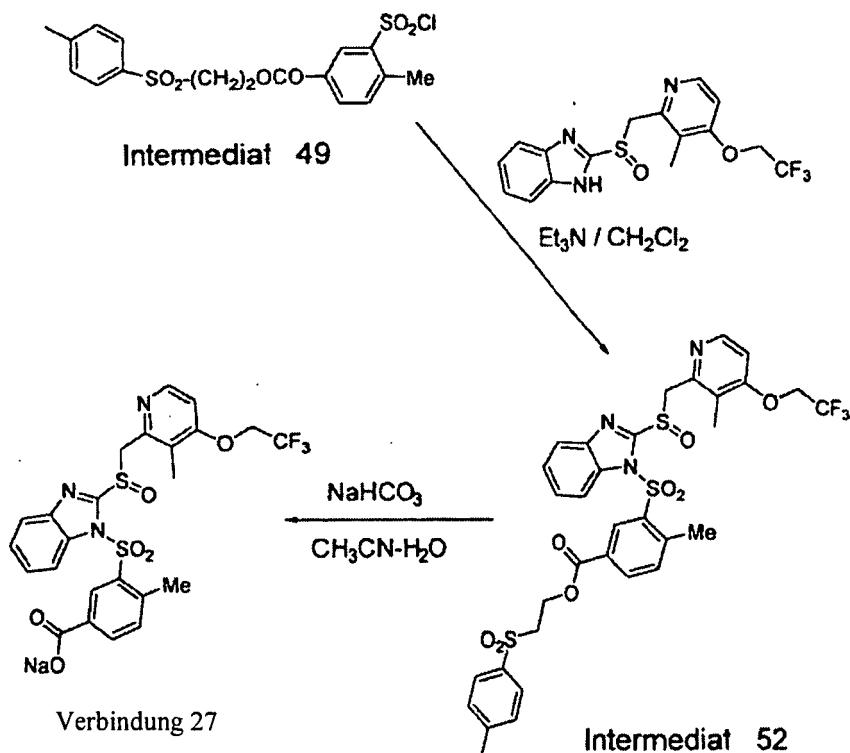
[0123] Zu einer heterogenen Mischung von 5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-1H-benzimidazol (OMEPRAZOLE, 1,0 g, 2,90 mmol), 5 ml Et₃N, und ungefähr 1 g NaHCO₃ in CH₂Cl₂ (15 ml) wurde das Sulfonylchlorid (Intermediat 49, 1,45 g, 3,48 mmol, 1,2 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 ml) bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung 0,5 Stunden gerührt wurde. Daraufhin wurde Wasser zugeführt, die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organischen Schichten getrocknet und konzentriert. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ zu 1 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um 1,5 g (71 %) der Mischung aus 3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzo esäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 50) und 3-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzo esäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 51) (1:1-Verhältnis zwischen 5- und 6-Isomer) als hellbraunen Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,25 und 2,26 (s, 3H, 5- und 6-Isomer), 2,31 und 2,33 (s, 3H, 5- und 6-Isomer), 2,56 und 2,59 (s, 3H, 5- und 6-Isomer), 3,57 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,66 (m, 2H), 4,99 (dd, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,61 und 7,71 (d, 1H, 5- und 6-Isomer), 7,78 (d, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Mischung aus 3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-Natriumsalz (Verbindung 25) und 3-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-Natriumsalz (Verbindung 26)

[0124] Zu einer Lösung der Mischung aus 3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzo esäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 50) und 3-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 51), 1,5 g (2,0 mmol), in 15 ml CH₃CN wurde einer Lösung von NaHCO₃ (210 mg, 2,40 mmol, 1,2 Äq.) in 7 ml H₂O bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung für 2,5 Stunden auf 65°C erhitzt wurde. Daraufhin wurde das meiste CH₃CN entfernt, die Mischung mit EtOAc extrahiert, woraufhin die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert wurde. Der Feststoff wurde in CH₂Cl₂ gelöst, und die Mischung wurde gefiltert, um unlösliche Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde zu nahe der Trockene konzentriert. Das restliche Öl wurde in ungefähr 2 ml CH₂Cl₂ gelöst und EtOAc wurde der Mischung zugeführt, um einen weißen Feststoff auszufüllen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 840 mg (74 %) einer Mischung aus 3-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-Natriumsalz (Verbindung 25) und aus 3-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-Natriumsalz (Verbindung 26) (1:1-Verhältnis zwischen 5- und 6-Isomer) als weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 1,82 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,49 und 3,53 (s, 3H, 5- und 6-Isomere), 4,66 (dd, 2H), 6,49 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,25-7,41 (d, 1H, 5 und 6-Isomere), 7,57 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,34 und 8,40 (s, 1H, 5- und 6-Isomere).



Reaktionsschema 21

3-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic acid-2-(toluol-4-sulfonyl)ethyl ester (Intermediat 52)

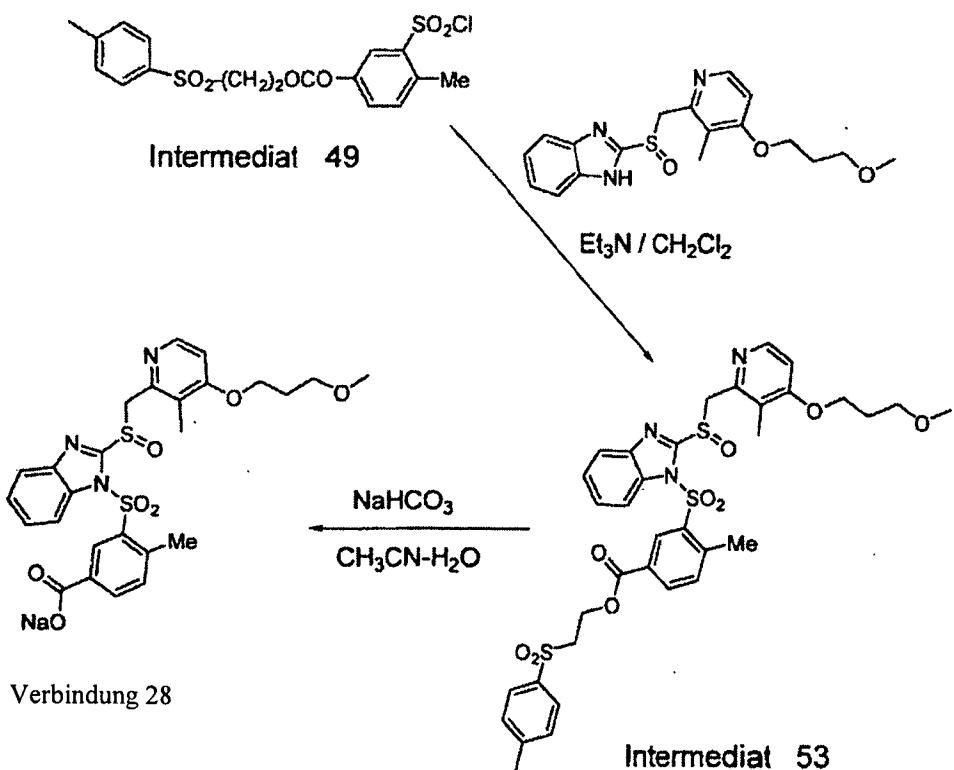
[0125] Zu einer heterogenen Mischung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-1H-benzimidazol (LANSOPRAZOLE, 700 mg, 1,89 mmol), 3 ml Et₃N und ungefähr 1 g NaHCO₃ in CH₂Cl₂ (15 ml) wurde Sulfonylchlorid (Intermediat 49, 1,03 g, 2,47 mmol, 1,3 Äq.) in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung 2 Stunden gerührt wurde. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organischen Schichten getrocknet und konzentriert. Das resultierende restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ zu 1 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um 1,1 g (78 %) 3-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic acid-2-(toluol-4-sulfonyl)ethyl ester (Intermediat 52) als gelben Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 4,38 (q, 2H), 4,67 (t, 2H), 4,80 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,65 (s, 1H).

3-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic acid-Natriumsalz (Verbindung 27)

[0126] Zu einer Lösung aus 3-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic acid-2-(toluol-4-sulfonyl)ethyl ester (Intermediat 52, 1,1 g, 1,46 mmol) in 8 ml CH₃CN wurde eine Lösung von NaHCO₃ (160 mg, 1,91 mmol, 1,3 Äq.) in 4 ml H₂O bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung 2 Stunden bei 65°C erwärmt wurde. Daraufhin wurde das meiste CH₃CN entfernt, die Mischung mit EtOAc extrahiert und die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in CH₂Cl₂ gelöst und die Mischung wurde gefiltert, um unlösliche Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde zu nahe der Trockene konzentriert. Das restliche Öl wurde in ungefähr 2 ml CH₂Cl₂ gelöst und EtOAc wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 540 mg (62 %) 3-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic acid-Natriumsalz (Verbindung 27) als hellbraunen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 1,68 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 4,21 (m, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,26 (s, 1H).



Reaktionsschema 22

3-{2-[4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic
äure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 53)

[0127] Zu einer Lösung aus 2-[4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz (RABEPRAZOLE-Natriumsalz, 1,0 g, 2,62 mmol), 5 ml Et_3N und ungefähr 1 g NaHCO_3 in CH_2Cl_2 (15 ml) wurde das Sulfonylchlorid (Intermediat 49, 1,30 g, 3,15 mmol, 1,2 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 ml) bei Raumtemperatur zugefügt und die Mischung wurde dann 0,5 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Schichten getrocknet und konzentriert. Das restliche Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um 1,6 g (80 %) 3-{2-[4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic
äure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 53) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

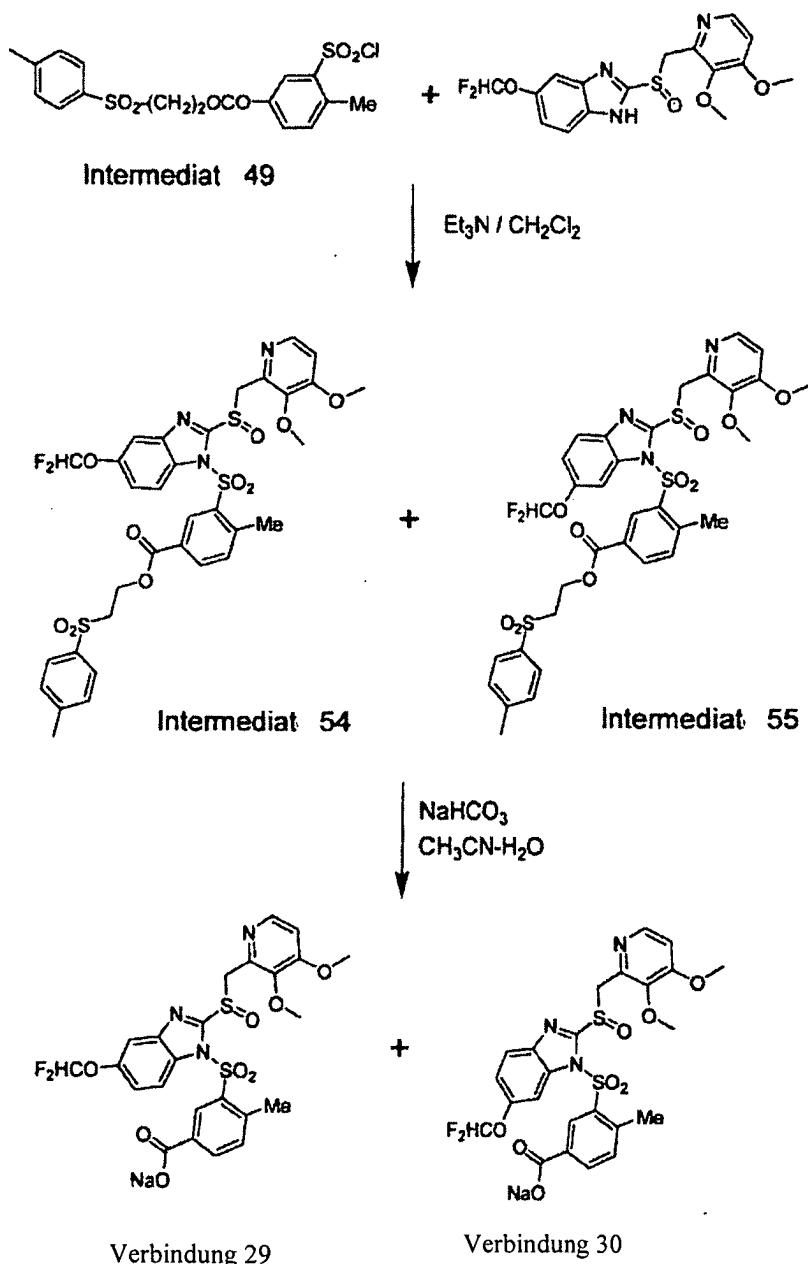
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,07 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 4,13 (t, 2H), 4,67 (t, 2H), 5,01 (dd, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,79 (m, 5H), 8,19 (d, 1H), 8,64 (s, 1H).

3-{2-[4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic
äure-Natriumsalz (Verbindung 28)

[0128] Zu einer Lösung aus 3-{2-[4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic
äure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 53, 1,5 g, 1,97 mmol) in 15 ml CH_3CN wurde eine Lösung aus NaHCO_3 (200 mg, 2,36 mmol, 1,2 Äq.) in 7 ml H_2O bei Raumtemperatur zugefügt, woraufhin die Mischung 2 Stunden auf 65°C erwärmt wurde. Danach wurde das meiste CH_3CN entfernt, die Mischung mit EtOAc extrahiert und die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in CH_2Cl_2 gelöst, woraufhin die Mischung gefiltert wurde, um unlösliche Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde zu nahe der Trockene konzentriert. Das restliche Öl wurde in ungefähr 2 ml CH_2Cl_2 gelöst und EtOAc -Hexan (7:1) wurde zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit EtOAc -Hexan (7:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 950 mg (80 %) 3-{2-[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-4-methylbenzoic
äure-Natriumsalz (Verbindung 28) als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 1,50 (s, 3H), 1,72 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,81 (d,

1H), 8,38 (s, 1H).



Reaktionsschema 23

Mischung aus

3-[5-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 54) und
3-[6-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 55)

[0129] Zu einer heterogenen Mischung aus 5-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl}-1H-benzimidazol-Natriumsalz (LANSOPRAZOLE-Natriumsalz, 1,0 g, 2,30 mmol), 2 ml Et_3N und ungefähr 1 g NaHCO_3 in CH_2Cl_2 (15 ml) wurde das Sulfonylchlorid (Intermediat 49, 1,15 g, 2,76 mmol, 1,2 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 ml) bei Raumtemperatur zugeführt und die Mischung wurde dann 2 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt, die Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Schichten getrocknet und konzentriert. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um 1,5 g (85 %) einer Mischung aus
3-[5-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 54) und
3-[6-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoesäure-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 55)

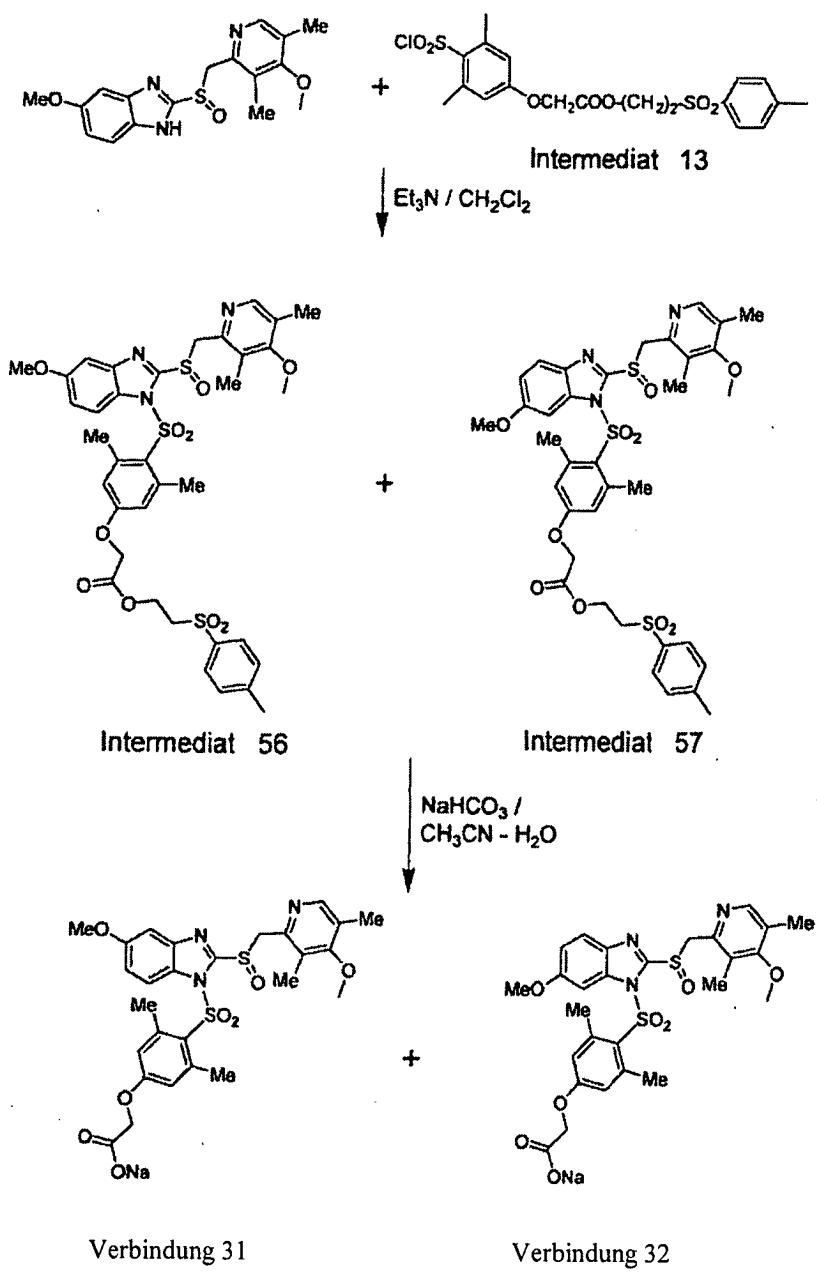
säure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 55) (1:1-Verhältnis zwischen dem 5- und 6-Isomer) als hell-gelben Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,33 und 2,35 (3H), 2,58 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,68 (m, 2H), 4,89 (dd, 2H), 6,53 (t, J=73,4, 5-OCHF₂ oder 6-OCHF₂, 1/2 H), 6,54 (t, J=73,4, 5-OCHF₂ oder 6-OCHF₂, 1/2 H), 6,77 (d, 1H), 7,30 (m, 34H), 7,55 und 7,62 (s, 1H, 5- und 6-Isomere), 7,81 (m, 3H), 7,97 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 8,61 und 8,68 (s, 1H, 5- und 6-Isomere).

Mischung aus 3-[5-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 29) und 3-[6-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 30)

[0130] Zu der Lösung der Mischung aus 3-[5-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 54) und 3-[6-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxy-pyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 55), 1,5 g (1,96 mmol), in 10 ml of CH₃CN wurde eine Lösung von NaHCO₃ (200 mg, 2,36 mmol, 1,2 Äq.) in 5 mL H₂O bei Raumtemperatur zugefügt und die Mischung wurde 2 Stunden auf 65°C erwärmt. Daraufhin wurde das meiste CH₃CN entfernt, die Mischung mit EtOAc extrahiert und die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in CH₂Cl₂ gelöst, woraufhin die Mischung gefiltert wurde, um unlösliche Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde zu nahe der Trockene konzentriert. Das restliche Öl wurde in ungefähr 2 ml CH₂Cl₂ gelöst und EtOAc-Ether (1:1) wurde zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit EtOAc-Ether (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 850 mg (72 %) einer Mischung aus 3-[5-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 29) und 3-[6-Difluormethoxy-2-{(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-4-methylbenzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 30) als weißen Feststoff zu ergeben (1:1-Verhältnis zwischen 5- und 6-Isomeren).

¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 2,51 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,50 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 6,93 (m), 7,07 (d), 7,12 (m), 7,33 (m), 7,55 (d), 7,70 (m), 8,90 (m), 8,13 (m), 8,28 und 8,40 (s, 5- und 6-Isomere).



Verbindung 32

Reaktionsschema 24

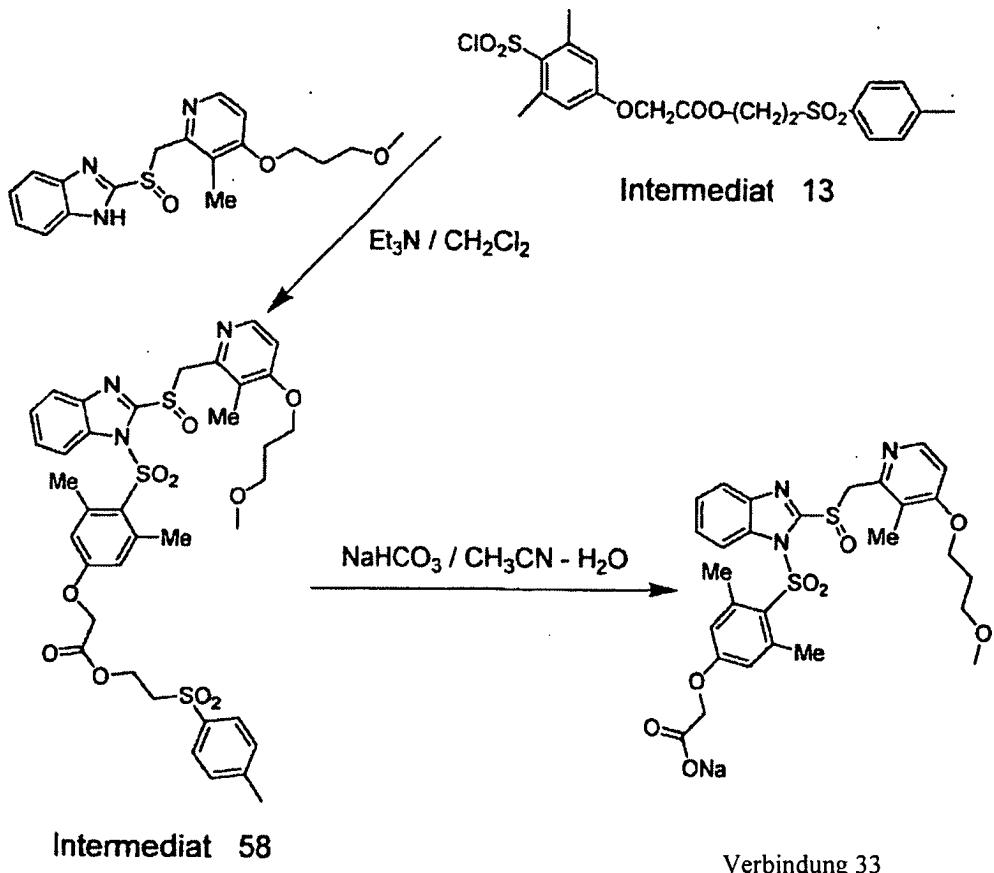
Mischung aus

3,5-Dimethyl-4-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxyessigsäure-Natriumsalz (Verbindung 31) und
 3,5-Dimethyl-4-[6-methoxy-2(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxyessigsäure-Natriumsalz (Verbindung 32)

[0131] Zu einer heterogenen Lösung aus 5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-1H-benzimidazol (OMEPRAZOLE 4,0 g, 11,6 mmol) und 15 ml Et_3N in 80 ml CH_2Cl_2 wurde der Chlorsulfonylester (Intermediat 13, 6,94 g, 15,0 mmol, 1,3 Äq.) zugeführt. Ungefähr 2 g festes NaHCO_3 wurden zugefügt, nachdem sich der Chlorsulfonylester vollständig in der Reaktionsmischung gelöst hatte. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl über eine kurze Säule (Silikagel, CH_2Cl_2) geführt, um eine Unreinheit zu entfernen und eine Mischung der Intermediates 56 und 57 als braunes Öl zu ergeben. Das Öl (Intermediates 56 und 57, 9,5 g) wurde in 65 ml CH_3CN gelöst und eine Lösung von NaHCO_3 (1,07 g, 12,7 mmol, 1,1 Äq.) in 35 ml H_2O wurde zugefügt. Die Mischung wurde 2 Stunden auf 65°C erwärmt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, die Mischung mit EtOAc (2x) gewaschen und dann wurde die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in 150 ml CH_2Cl_2 gelöst, und die Mischung wurde dann gefiltert, um unlösliche Materialien zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und das restliche Öl in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst.

EtOAc wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde gefiltert, mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 5,1 g (72 %) einer Mischung aus 3,5-Dimethyl-4-(5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl)phenoxyessigsäure-Natriumsalz (Verbindung 31) und 3,5-Dimethyl-4-[6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]phenoxyessigsäure-Natriumsalz (Verbindung 32) (1:1-Verhältnis zwischen dem 5- und 6-Isomer) als weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 1,76 und 1,77 (s, 3H), 1,87 und 1,92 (s, 3H), 2,10 und 2,11 (s, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,43 und 3,54 (s, 3H), 4,23 und 4,26 (s, 2H), 4,48 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 6,45-6,80 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 7,46 und 7,73 (m, 1).



Reaktionsschema 25

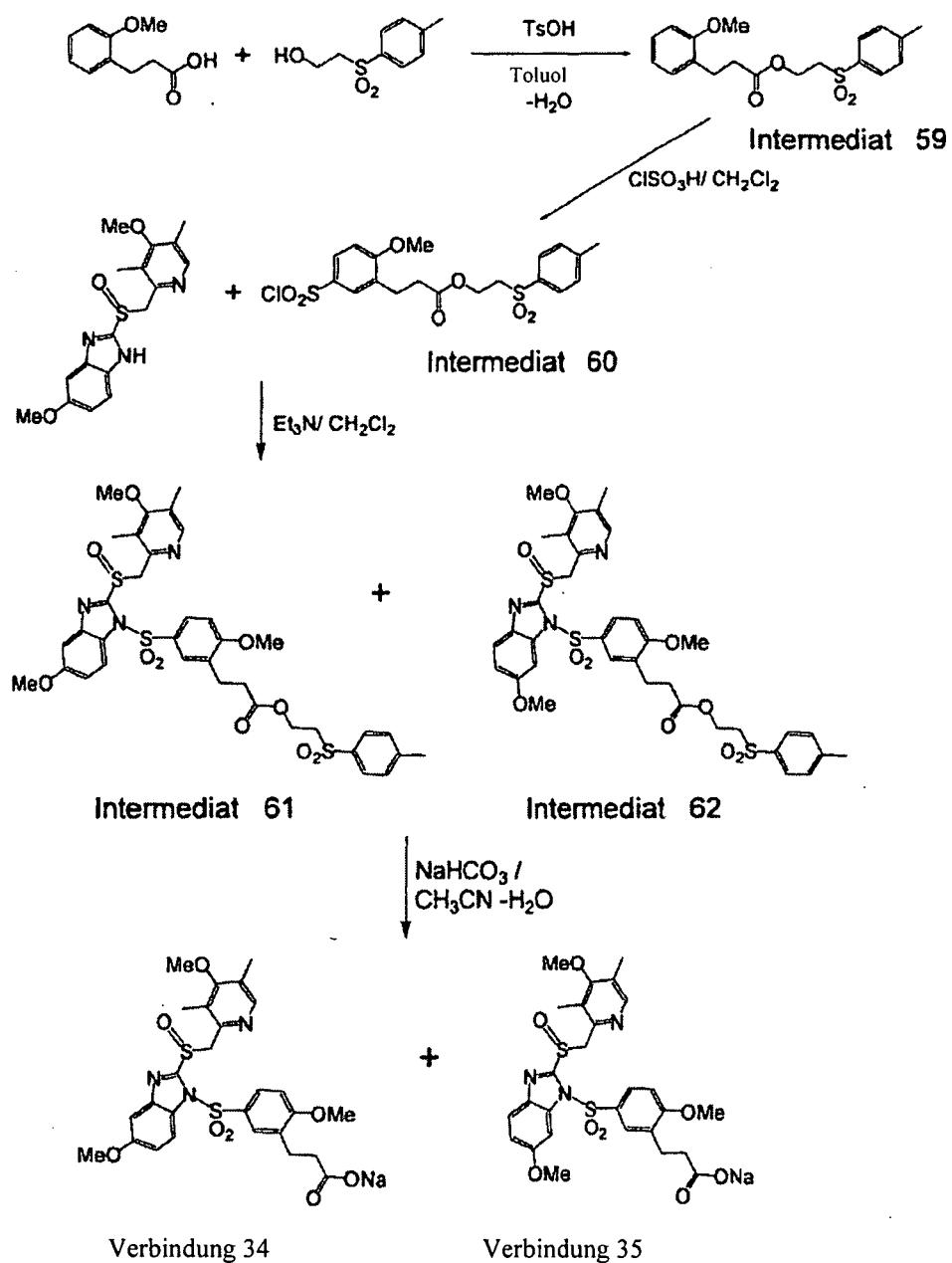
3,5-Dimethyl-4-(2-[4-(3-methoxy-propoxy)-3-methylpyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl)phenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 58)

[0132] Zu einer heterogenen Lösung aus 2-[4-(3-Methoxy-propoxy)-3-methylpyridin-2-yl-methansulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz (RABEPRAZOLE-Natriumsalz, 1,0 g, 2,62 mmol) und 5 ml Et₃N in 20 ml CH₂Cl₂ wurde der Chlorsulfonylester (Intermediat 13, 1,57 g, 3,41 mmol, 1,3 Äq.) zugefügt. Ungefähr 1 g festes NaHCO₃ wurde zugefügt, nachdem sich der Chlorsulfonylester vollständig in der Reaktionsmischung gelöst hatte. Die Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH₂Cl₂ zu 1 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um 1,7 g (77 %) 3,5-Dimethyl-4-{2-[9-(3-methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 58) als einen weißen Schaum zu ergeben.
¹H-NMR(CDC13, 400 MHz) δ 2,05 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,53 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,53 (m, 4H), 4,73 (dd, 2H), 6,66 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,18 (d, 1H).

3,5-Dimethyl-4-{2-[4-(3-methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxyessigsäure-Natriumsalz (Verbindung 33)

[0133] Zu einer Lösung aus 3,5-Dimethyl-4-{2-[4-(3-methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 58, 1,6 g, 1,90 mmol) in 10 ml CH_3CN wurde eine Lösung von NaHCO_3 (208 mg, 2,47 mmol, 1,3 Äq.) in 5 ml H_2O zugefügt. Die Mischung wurde 3 Stunden auf 65°C erwärmt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, die Mischung mit EtOAc 2x gewaschen und die wässrige Schicht wurde daraufhin über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in 80 ml CH_2Cl_2 gelöst und die Mischung wurde dann gefiltert, um unlösliche Materialien zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und das restliche Öl in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst. EtOAc wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 800 mg (62 %) 3,5-Dimethyl-4-{2-[4-(3-methoxy-propoxy)-3-methyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}phenoxyessigsäure-Natriumsalz (Verbindung 33) als weißen Feststoff zu ergeben.

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 1,69 (m, 5H), 2,10 (s, 6H), 3,01 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 6,59 (m, 1H), 7,06-7,23 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,84 (m, 1H).



Reaktionsschema 26

3-(2-Methoxyphenyl)propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 59)

[0134] Eine Mischung aus 3-(2-Methoxyphenyl)propionsäure (5,0 g, 27,8 mmol), 2-(p-Toluolsulfonyl)ethanol (5,5 g, 27,8 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-Hydrat ($p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) (0,5 g) in 100 ml of Toluol wurde mit einer Dean-Stark-Falle 5 Stunden im Rückfluss erwärmt. Dann wurde Wasser zugefügt und die Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden 2x mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und konzentriert, um 3-(2-Methoxyphenyl)propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 59, 5,5 g, 88 %) als hellbraune Flüssigkeit zu ergeben.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,39 (m, 5H), 2,79 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,37 (t, 2H), 6,87 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 3H), 7,78 (d, 2H).

3-(5-Chlorsulfonyl-2-methoxyphenyl)propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 60)

[0135] Zu einer Mischung aus 3-(2-Methoxyphenyl)propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 59, 5,0 g, 13,8 mmol) und 5 ml CH_2Cl_2 wurde tropfchenweise Chlorsulfonsäure (8,0 g, 69,0 mmol, 5,0 Äq.) mit Eisbadkühlung zugefügt. Die Mischung wurde 30 Minuten bei 0°C gerührt. Das resultierende dicke Öl wurde unter kräftigem Rühren auf zerkleinertes Eis gegossen. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet und durch Verdampfung konzentriert, um ein dickes Öl zu ergeben, das durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2) gereinigt wurde, um 3-(5-Chlorsulfonyl-2-methoxyphenyl)propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 60, 4,7 g, 74 %) als hellbraunes Öl zu ergeben.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,40 (s, 3H), 2,47 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,40 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,91 (m, 1H).

Mischung aus

3-[2-Methoxy-5-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 61) und

3-[2-Methoxy-5-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 62)

[0136] Zu einer heterogenen Lösung aus 5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl-methanesulfinyl)-1H-benzimidazol (OMEPRAZOLE, 1,7 g, 4,93 mmol) und 6 ml Et_3N in 20 ml CH_2Cl_2 wurde der Chlorsulfonylester (Intermediat 60, 2,8 g, 6,0 mmol, 1,3 Äq.) zugefügt. Ungefähr 1 g festes NaHCO_3 wurde zugefügt, nachdem sich der Chlorsulfonylester vollständig in der Reaktionsmischung gelöst hatte. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2 zu 2 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um eine Mischung aus

3-[2-Methoxy-5-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 61) und

3-[2-Methoxy-5-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 62) (1,88 g, 50 %) als gebrochen weißen Schaum (1:1-Verhältnis zwischen dem 5- und 6-Isomer) zu ergeben.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,25 (s, 3H), 2,28 (m, 3H), 2,35 (m, 5H), 2,77 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,77-3,93 (m, 9H), 4,30 (m, 2H), 4,96 (m, 2H), 6,90 (t, 1HH), 7,00 (m, 1H), 7,25-7,50 (m, 3H), 7,64-7,86 (m, 3H), 8,01 (m, 1H), 8,20 (s, 1H).

Mischung aus

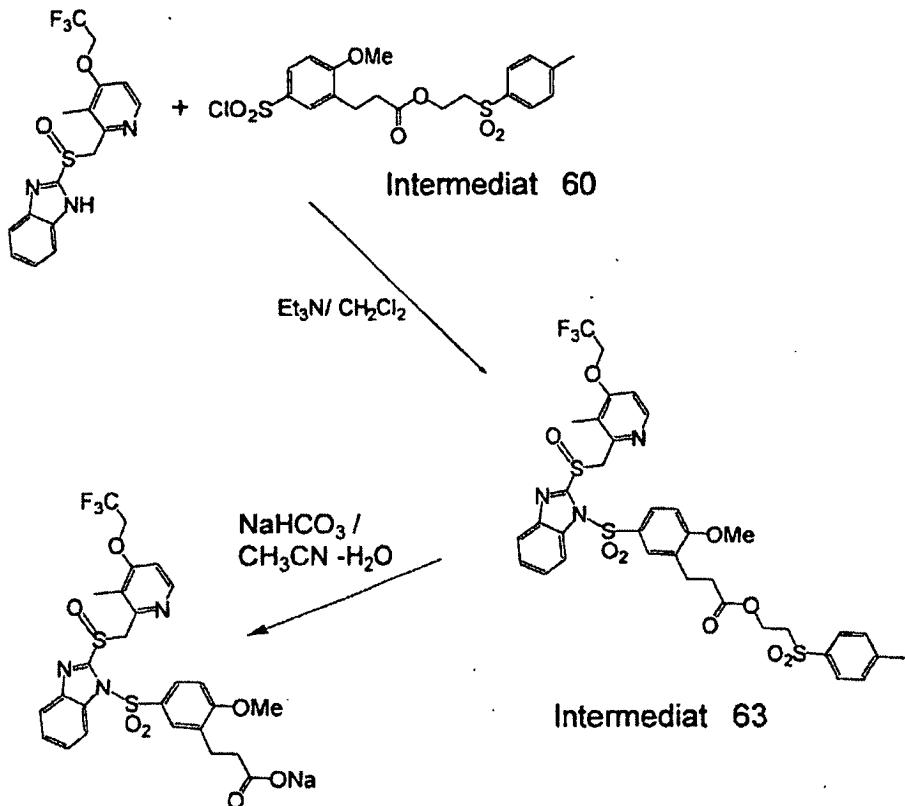
3-[2-Methoxy-5-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-Natriumsalz (Verbindung 34) und

3-[2-Methoxy-5-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-Natriumsalz (Verbindung 35)

[0137] Zu einer Lösung einer Mischung aus 3-[2-Methoxy-5-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 61) und 3-(2-Methoxy-5-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl)propionsäure-2-toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 62), 1,7 g (2,21 mmol) in 17 ml CH_3CN wurde die Lösung von NaHCO_3 (205 mg, 2,43 mmol, 1,1 Äq.) in 8 ml H_2O zugefügt. Die Mischung wurde für 2 Stunden auf 65°C erwärmt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, die Mischung 2x mit EtOAc gewaschen, und daraufhin wurde die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in 70 ml CH_2Cl_2 gelöst und die Mischung wurde dann gefiltert, um lösliche Materialien zu entfernen. Das Filtrat wurde

konzentriert und das restliche Öl in 3 ml CH_2Cl_2 gelöst. EtOAc wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde gefiltert, mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 1,0 g (75 %) einer Mischung aus 3-[2-Methoxy-5-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-Natriumsalz (Verbindung 34) und 3-[2-Methoxy-5-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-Natriumsalz (Verbindung 35) als weißen Feststoff (1:1-Verhältnis zwischen dem 5- und 6-Isomer) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 1,53 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,49 und 3,62 (s, 3H, 5-OMe und 6-OMe), 4,60 (dd, 2H), 6,30 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,08-7,80 (m, 4H).



Verbindung 36

Reaktionsschema 27

3-[2-Methoxy-5-{2-(3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 63)

[0138] Zu einer heterogenen Lösung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-1H-benzimidazol (LANSOPRAZOLE, 800 mg, 2,17 mmol) und 3 ml Et_3N in 20 mL CH_2Cl_2 wurde der Chlorosulfonylester (Intermediat 60, 1,2 g, 2,60 mmol, 1,2 Äq.) zugefügt. Ungefähr 1 g festes NaHCO_3 wurde zugefügt, nachdem sich der Chlorsulfonylester vollständig in der Reaktionsmischung gelöst hatte. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um Intermediat 63 (1,2 g, 70 %) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,32 (s, 3H), 2,39 (m, 5H), 2,78 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,80 (m, 4H), 7,99 (m, 2H), 8,27 (d, 1H).

3-[2-Methoxy-5-{2-(3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-Natriumsalz (Verbindung 36)

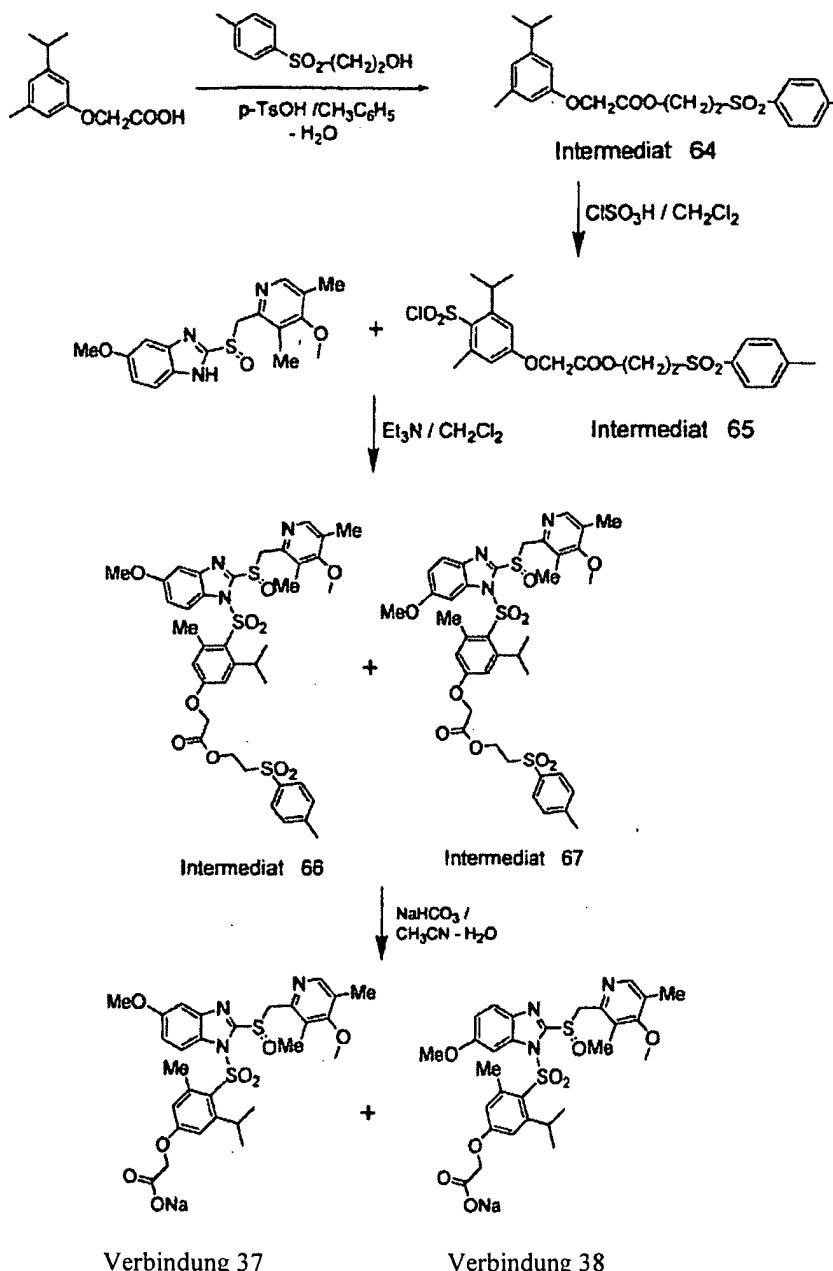
[0139] Zu einer Lösung aus 3-[2-Methoxy-5-{2-(3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 63, 1,2 g, 70 %) und 3 ml EtOAc in 20 mL CH_2Cl_2 wurde 3 ml 10 %ige NaHCO_3 zugesetzt. Nach 1 Stunde wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um Verbindung 36 (1,0 g, 75 %) als weißen Feststoff zu erhalten.

yl]propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 63, 1.0 g, 1,26 mmol) in 10 ml CH_3CN wurde die Lösung von NaHCO_3 (127 mg, 1,51 mmol, 1,2 Äq.) in 5 ml H_2O zugefügt. Die Mischung wurde 4 Stunden auf 65°C erwärmt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, die Mischung mit Et_2O -EtOAc (10:1) gewaschen, und die wässrige Schicht wurde daraufhin über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst und die Mischung wurde dann gefiltert, um unlösliche Materialien zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und das restliche Öl in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst. Et_2O wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufüllen. Das Präzipitat wurde gefiltert, mit Et_2O gewaschen und im Vakuum getrocknet, um

730 mg (91 %) [0140]

3-[2-Methoxy-5-{2-(3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl-methansulfonyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}phenyl]propionsäure-Natriumsalz (Verbindung 36) als weißen Feststoff zu ergeben.

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 1,72 (s, 3H), 2,06 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,66 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,89 (m, 1H).



Reaktionsschema 28

3-Isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 64)

[0140] 3-Isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure wurde hergestellt, folgend einem bekannten Verfahren, und zwar wie folgt: 3-Isopropyl-5-methylphenol (44,0 g, 0,29 mol) und Chloressigsäure-Natriumsalz (35,0 g, 0,3

mol) wurden in 180 ml H₂O gelöst und dann wurde KOH (86 %, 20 g, 0,3 mol) langsam zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht im Rückfluss erwärmt und daraufhin durch Destillation konzentriert. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung auf einen pH von 1 angesäuert und dann mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und konzentriert. Der Feststoff wurde in 5 % Isopropanol in Hexan umkristallisiert, um reine 3-Isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure (38 g, 63 %) als weiße Kristalle zu ergeben.

[0141] Eine Mischung aus 3-Isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure (hergestellt wie oben, 6,0 g, 28,8 mmol), 2-(p-Toluolsulfonyl)ethanol (5,77 g, 28,8 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-Hydrat ($p\text{-TsO}\cdot\text{H}_2\text{O}$) (0,5 g) in 100 ml Toluol wurde mit einer Dean-Stark-Falle 3 Stunden im Rückfluss erwärmt. Dann wurde Wasser zugefügt und die Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung 2x gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und konzentriert, um 3-Isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 64, 11,0 g, 98 %) als hellbraunes Öl zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,21 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,83 (h, J=6,9 Hz, 1H), 3,47 (t, J=6,1 Hz, 2H), 4,38 (s, 3H), 4,53 (t, J=6,1 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J=8,0 Hz, 2H).

4-Chlorsulfonyl-3-isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 65)

[0142] Zu einer Mischung aus 3-Isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 64, 5,5 g, 14,0 mmol) und 4 ml CH_2Cl_2 wurde tropfchenweise Chlorsulfinsäure (8,2 g, 70,0 mmol, 5,0 Äq.) unter Kühlung im Eisbad zugefügt. Die Mischung wurde 3 Stunden bei 0°C gerührt. Das resultierende dicke Öl wurde auf zerkleinertes Eis unter kräftigem Rühren gegossen. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde 1 N NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und durch Verdampfen konzentriert, um das Rohprodukt 4-Chlorsulfonyl-3-isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 65, 6,0 g, 87 %) als hellbraunes dickes Öl zu ergeben, das durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt wurde.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,15 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,83 (h, J=6,9 Hz, 1H), 3,14 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,20 (t, J=6,1 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,0 Hz, 2H).

Mischung aus

3-Isopropyl-4-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-5-methylphenoxyäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 66) und

3-Isopropyl-4-[6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl-5-methylphenoxy-säure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 67)]

[0143] Zu einer heterogenen Lösung von 5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl-methansulfinyl)-1H-benzimidazol (OMEPRAZOLE 2,9 g, 8,4 mmol) und 10 ml Et₃N in 60 ml CH₂Cl₂ wurde 4-Chlorsulfonyl-3-isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 65, 5,5 g, 11,3 mmol, 1,3 Äq.) zugefügt. Ungefähr 2 g festes NaHCO₃ wurde zugefügt, nachdem sich der Chlorsulfonylester vollständig in der Reaktionsmischung gelöst hatte. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH₂Cl₂ zu 2 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um eine Mischung aus 3-Isopropyl-4-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-5-methylphenoxyssäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 66) und 3-Isopropyl-4-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-5-methylphenoxyssäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 67), 4,1 g (61 %) als gebrochen weißen Schaum (1:1-Verhältnis zwischen 5- und 6-Isomer) zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,14 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,83 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,82 und 3,84 (s, 3H), 4,19 (m, 2H), 4,44 (d, 2H), 4,76 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 8,16 (s, 1H).

Mischung aus

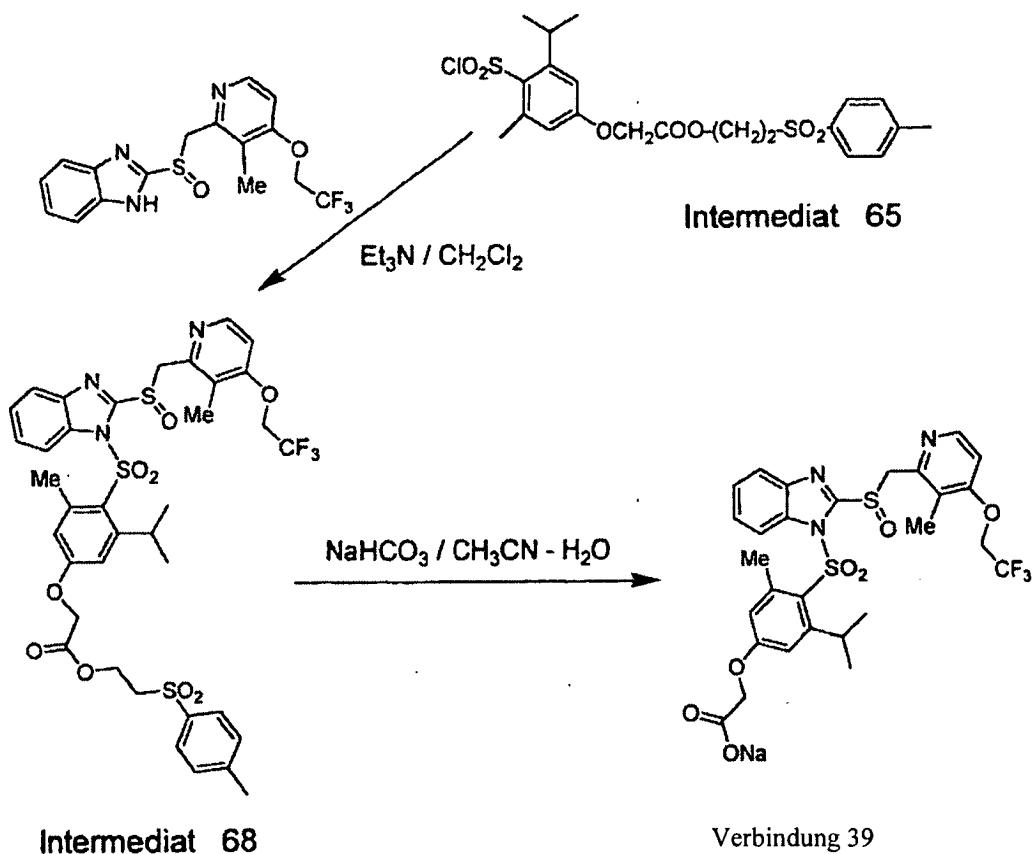
3-Isopropyl-4-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-5-methylphenoxyxsäure-Natriumsalz (Verbindung 37) und

3-Isopropyl-4-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfonyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-5-methylphenoxyxsäure-Natriumsalz (Verbindung 37) und

[0144] Zu einer Lösung einer Mischung aus

3-Isopropyl-4-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-5-methylphenoxyäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 66) und 3-Isopropyl-4-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-5-methylphenoxyäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 67), 4,0 g (5,02 mmol) in 40 ml CH₃CN wurde die Lösung von NaHCO₃ (500 mg, 6,02 mmol, 1,2 Äq.) in 20 ml H₂O zugefügt. Die Mischung wurde 4 Stunden auf 65°C erwärmt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, die Mischung 2x mit Ether gewaschen, woraufhin die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert wurde. Der Feststoff wurde in 80 ml EtOAc gelöst und die Mischung wurde dann gefiltert, um unlösliches Material zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und das restliche Öl in 10 ml EtOAc gelöst. Diethylether, gefolgt von Hexan, wurden der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde gefiltert, mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 2,8 g (87 %) einer Mischung aus 3-Isopropyl-4-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-5-methylphenoxyäure-Natriumsalz (Verbindung 37) und 3-Isopropyl-4-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-5-methylphenoxyäure-Natriumsalz (Verbindung 38) als weißen Feststoff (1:1-Verhältnis zwischen 5- und 6-Isomer) zu ergeben.

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 0,76 (m, 6H), 1,76 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 2,42 (m, 4H), 3,34-3,45 (m, 6H), 3,60-4,10 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,68 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,78 (s, 1H).



Reaktionsschema 29

4-[2-{3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-3-isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 68)

[0145] Zu einer heterogenen Lösung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-1H-benzimidazol (LANSOPRAZOLE 1,0 g, 2,71 mmol) und 2 ml Et₃N in 20 ml CH₂Cl₂ wurde 4-Chlorsulfonyl-3-isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure-2-(toluol-9-sulfonyl)ethylester (Intermediat 65, 1,6 g, 3,25 mmol, 1,2 Äq) zugefügt. Ungefähr 1 g festes NaHCO₃ wurde zugefügt, nachdem sich der Chlorsulfonylester vollständig in der Reaktionsmischung gelöst hatte. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH₂Cl₂ zu 1 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um 4-[2-{3-Methyl-9-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl}-benzimidazol-1-sulfonyl]-3-isopropyl-5-methylphenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 68, 1,76 g, 79 %) als weißen Schaum zu er-

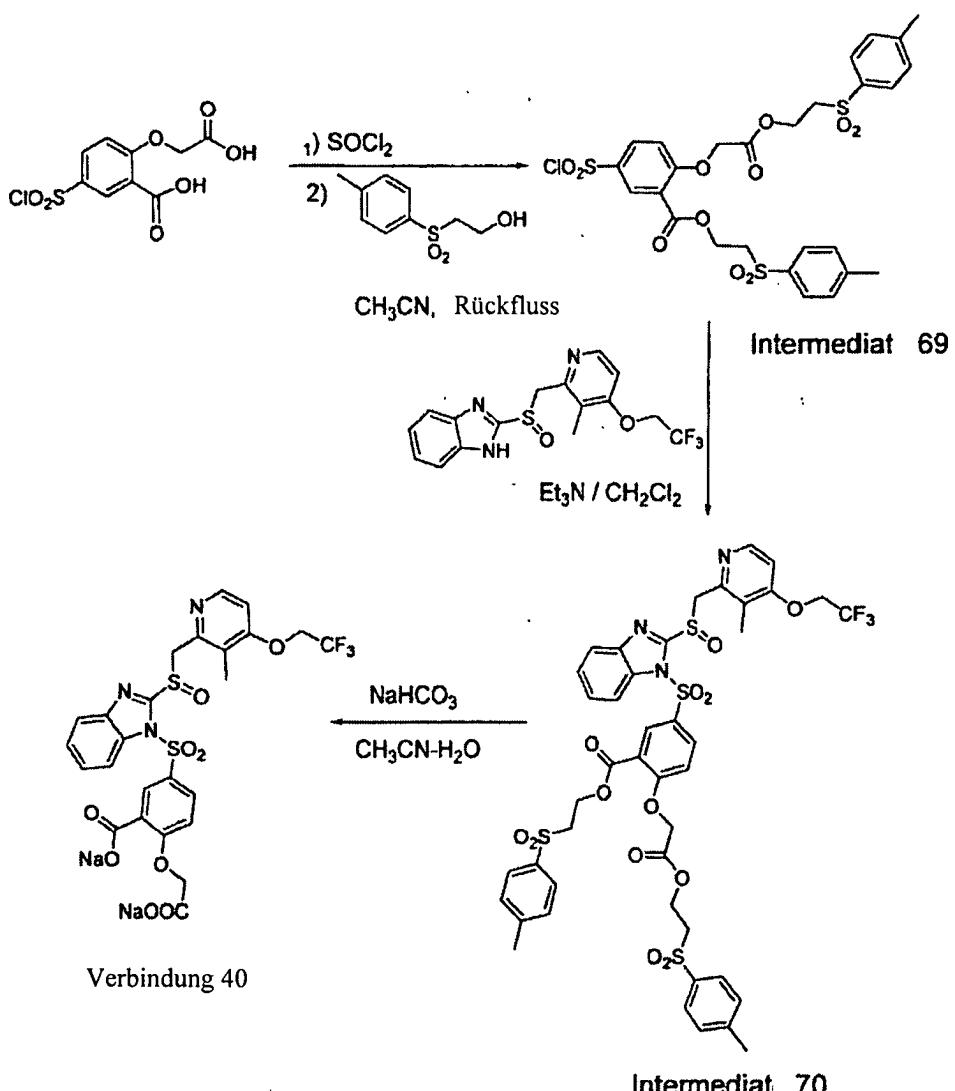
geben.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,13 (d, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,78 (mol), 2,86 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,35-4,51 (m, 4H), 4,82 (q, J=16,0 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,68 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 8,27 (d, 1H).

4-[2-{3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]-3-isopropyl-5-methylenoxyessigsäure-Natriumsalz (Verbindung 39)

[0146] Zu einer Lösung aus 4-[2-{3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]-3-isopropyl-5-methylenoxyessigsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat 68, 1,6 g, 1,95 mmol) in 15 mL CH₃CN wurde die Lösung von NaHCO₃ (200 mg, 2,34 mmol, 1,2 Äq.) in 8 mL H₂O zugefügt. Die Mischung wurde 1,5 Stunden auf 65°C erwärmt. Danach wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, die Mischung 2x mit Ether gewaschen, woraufhin die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert wurde. Der Feststoff wurde in 110 ml Ether-EtOAc (10:1) gelöst und die Mischung wurde dann gefiltert, um unlösliche Materialien zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und das restliche Öl in 10 ml Ether-EtOAc (10:1) gelöst. Hexan wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde gefiltert, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 1,0 g (77 %) 4-[2-{3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl]-3-isopropyl-5-methylenoxyessigsäure-Natriumsalz (Verbindung 39) als weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 0,72 (m, 6H), 1,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,95 (q, J=19,7 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,45 (dd, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H).



Reaktionsschema 30

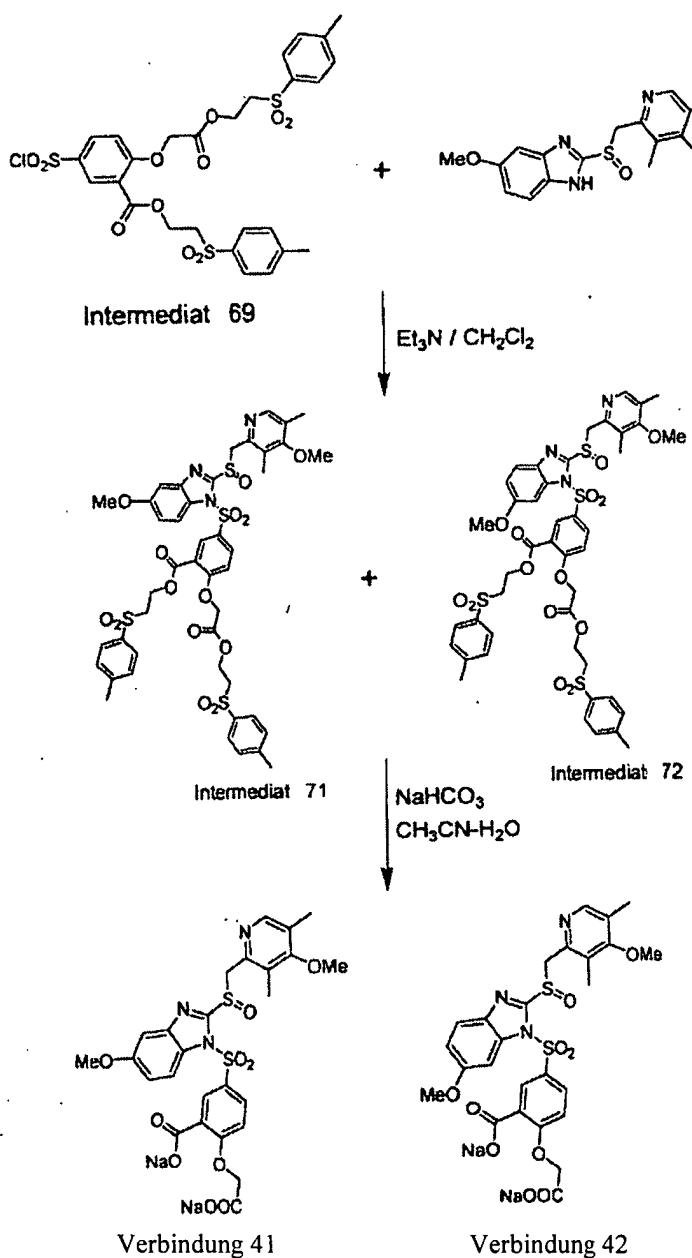
5-Chlorsulfonyl-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester
(Intermediat 69)

[0147] 2-(Carboxymethoxy)-5-chlorsulfonyl-benzoësäure wurde durch eine Reaktion von 2-Carboxymethoxybenzoësäure mit Chlorsulfosäure unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens wie bei der Synthese von Intermediat 6 synthetisiert.

[0148] Eine Mischung aus 2-(Carboxymethoxy)-5-chlorsulfonyl-benzoësäure (9,0 g, 13,5 mmol) und Thionylchlorid (10 ml) wurde 2 Stunden auf Rückflusstemperatur erwärmt und das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert. Das restliche Öl wurde in 15 ml CH_3CN gelöst und 2-(Tolylsulfonyl)-ethanol (5,0 g, 25,0 mmol) wurde zugefügt. Die Mischung wurde 40 Stunden auf Rückflusstemperatur erwärmt, woraufhin man sie abkühlen ließ und Wasser zugefügt wurde. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert und die organische Schicht mit 1 N NaHCO_3 gewaschen, getrocknet und konzentriert, um 7,7 g (93 %) als braunen Schaum zu ergeben.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,44 (m, 6H), 3,46 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

2-(Carboxymethoxy)-5-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-benzoësäure-Dinatriumsalz (Verbindung 40)

[0149] Zu einer heterogenen Lösung aus 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-1H-benzimidazol (LANSOPRAZOLE, 3,0 g, 8,13 mmol) und 6 ml Et_3N in 70 ml CH_2Cl_2 wurde 5-Chlorsulfonyl-2-[2-(toluol-4-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat 69, 7,0 g, 10,6 mmol, 1,3 Äq.) zugefügt. Ungefähr 3 g festes NaHCO_3 wurde zugefügt, nachdem sich der Chlorsulfonylester vollständig in der Reaktionsmischung gelöst hatte. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel durch Verdampfung entfernt und das restliche Öl durch Säulenchromatographie (Silikagel, CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) geführt, um eine gefärbte Unreinheit und Et_3N zu entfernen. Die Konzentration des Eluens ergab Intermediat 70 (ungefähr 9,0 g) als gebrochenen weißen Schaum. Zu einer Lösung aus 2-(Carboxymethoxy)-5-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-benzoësäure[bis{2-(toluol-4-sulfonyl)ethyl}ester] (Intermediat 70, 9,0 g, 8,13 mmol) in 80 ml CH_3CN wurde die Lösung von NaHCO_3 (1,70 g, 20,3 mmol, 2,5 Äq.) in 40 ml H_2O zugefügt. Die Mischung wurde 5 Stunden auf 65°C erwärmt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, die Mischung wurde 2x mit EtOAc gewaschen und die wässrige Schicht wurde daraufhin über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in 200 ml CH_2Cl_2 gelöst und die Mischung wurde dann gefiltert, um unlösliche Materialien zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und das restliche Öl in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst. EtOAc -Ether (1:1) wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 4,5 g (82 %) 2-(Carboxymethoxy)-5-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl-methansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-benzoësäure-Dinatriumsalz (Verbindung 40) als hellbraunen Feststoff zu ergeben.
 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 1,96 (s, 3H), 4,48 (m, 4H), 4,70 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,97 (s, 1H).



Reaktionsschema 31

Mischung aus

2-(Carboxymethoxy)-5-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl-benzoësäure-Dinatriumsalz (Verbindung 41) und 2-(Carboxymethoxy)-5-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl}-benzoësäure-Dinatriumsalz (Verbindung 42)

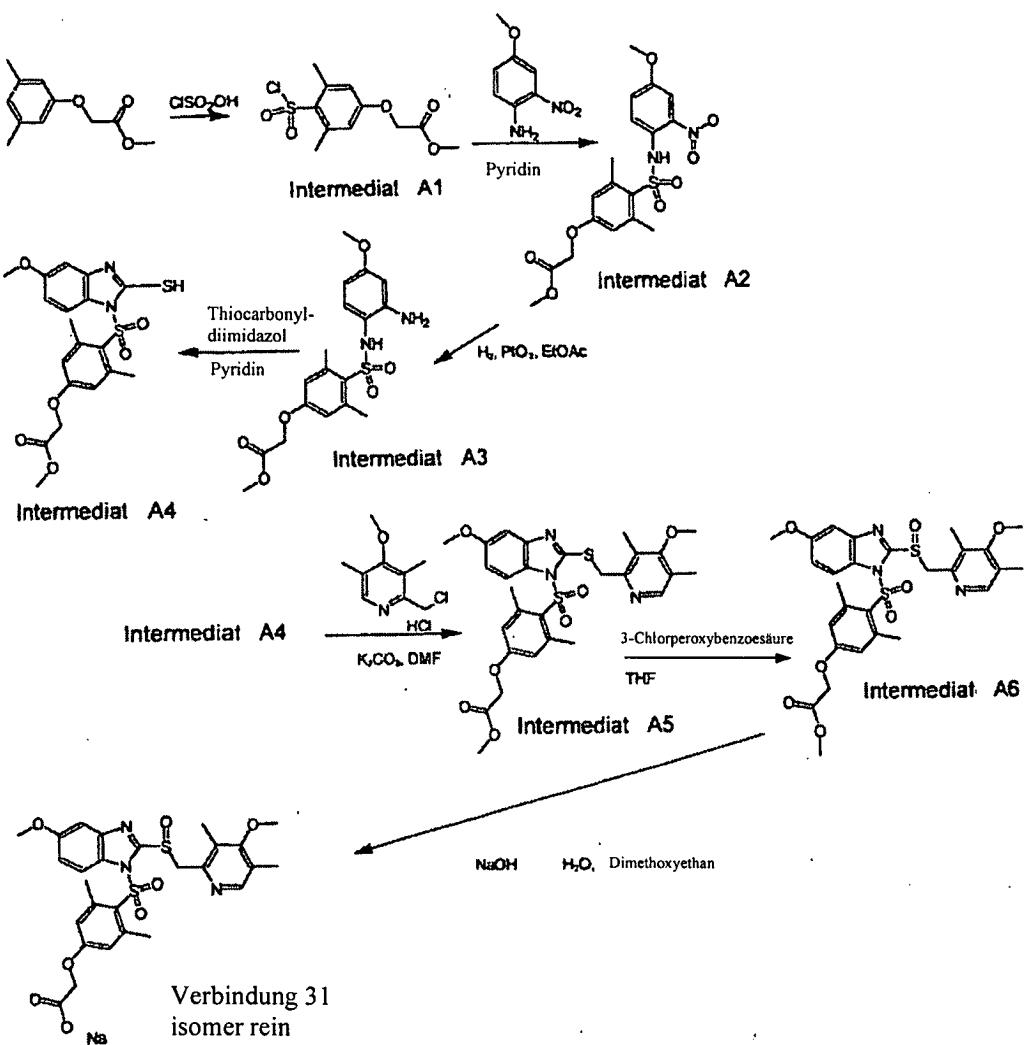
[0150] Zu einer heterogenen Lösung von 5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl-methansulfinyl)-1H-benzimidazol (OMEPRAZOLE, 1,0 g, 3,03 mmol) und 4 ml Et₃N in 20 ml CH₂Cl₂ wurde der Chlorsulfonylester (Intermediate 69, 2,6 g, 3,95 mmol, 1,3 Äq.) zugefügt. Ungefähr 1 g festes NaHCO₃ wurde zugefügt, nachdem der Chlorsulfonylester sich vollständig in der Reaktionsmischung gelöst hatte. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde Wasser zugefügt und die Mischung mit EtOAc (2x) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert, um eine Mischung der Intermediate 71 und 72 (ungefähr 2,9 g) als gebrochen weißen Schaum zu ergeben, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0151] Zu einer Lösung der Mischung der Intermediate 71 und 72 (ungefähr 2,9 g) in 30 ml CH₃CN wurde die Lösung aus NaHCO₃ (520 mg, 6,19 mmol, 2,2 Äq.) in 15 ml H₂O zugefügt. Die Mischung wurde 3 Stunden auf

65°C erwärmt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt, die Mischung mit EtOAc 2x gewaschen und die wässrige Schicht über Nacht lyophilisiert. Der Feststoff wurde in 150 ml CH_2Cl_2 gelöst, woraufhin die Mischung gefiltert wurde, um unlösliches Material zu entfernen. Das Filtrat wurde konzentriert und das restliche Öl in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst. EtOAc wurde der Mischung zugefügt, um einen weißen Feststoff auszufällen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 1,86 g (95 %) der Mischung aus 2-(Carboxymethoxy)-5-{5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-su lfonyl}-benzoësäure-Dinatriumsalz (Verbindung 41) und 2-(Carboxymethoxy)-5-{6-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl-methansulfinyl)-benzimidazol-1-su lfonyl}-benzoësäure-Dinatriumsalz (Verbindung 42) als hellbraunen Feststoff (1:1-Verhältnis zwischen 5- und 6-Isomer) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 1,77 (m, 6H), 3,34 (m, 3H), 3,46 und 3,54 (s, 3H, 5- und 6-OMe-Isomer), 4,45 (m, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 6,6-8,3 (m, 7H).

[0152] In den folgenden Reaktionsschemata und Beispielen sind die Reagenzien und/oder Ausgangsmaterialien wie in der gesamten Offenbarung und falls nicht explizit anders angegeben, entweder kommerziell erhältlich oder können gemäß der wissenschaftlichen und Patent-Chemieliteratur, die dem Fachmann auf dem Gebiet einfach zugänglich ist, hergestellt werden.



Reaktionsschema 32

Methyl-(4-chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxy)acetat (Intermediat A1)

[0153] Methyl-(3,5-dimethylphenoxy)acetat (19,4 g, 0,10 mol) wurde tröpfchenweise über ca. 30 min zu schnell gerührter Chlorsulfonsäure (58 g, 0,50 mol) zugefügt, die in einem -20°C -Bad gekühlt wurde. Nach zusätzlichen 20 min ließ man die Mischung sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2 Stunden wurde

die Mischung langsam in 400 ml Eis/Wasser gegossen. Diese Suspension wurde in 400 ml Dichlormethan extrahiert und die organische Schicht mit Wasser gewaschen und konzentriert. Der Rest wurde durch Flash-Silikagelchromatographie (Hexane -> Dichlormethan) zum Erhalt von 7,6 g (27 %) der Titelverbindung gereinigt.

Methyl-[4-(4-methoxy-2-nitrophenyl)aminosulfonyl-3,5-dimethylphenoxy]acetat (Intermediat A2)

[0154] Eine Mischung aus Methyl-(4-chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxy)acetat (Intermediat A1, 7,6 g, 0,026 mmol), 4-Methoxy-2-nitroanilin (4,0 g, 0,024 mol) und Pyridin (50 ml) wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, in einem 90°-Bad 5 Stunden und in einem 130°-Bad 30 Minuten. Die Mischung wurde abgekühlt und 10 Minuten mit Toluol gerührt. Die resultierende Suspension wurde gefiltert und das Filtrat konzentriert, mit 150 ml Toluol und 100 ml Ethylacetat verdünnt, mit 1 M Salzsäure und Wasser gewaschen und auf ungefähr 50 ml konzentriert. Man ließ die Mischung über Nacht in einer Gefriervorrichtung. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit etlichen Teilen kaltem Toluol gewaschen. Nach dem Trocknen wog dies 8,2 g (74 %). Ein anderer 0,45 g-Teil der Titelverbindung wurde aus der Extraktion der wässrigen Phasen und Kristallisation einer zweiten Ernte aus dem Toluolfiltrat gewonnen.

Methyl-[4-(2-amino-4-methoxyphenyl)aminosulfonyl-3,5-dimethylphenoxy]acetat (Intermediat A3)

[0155] Methyl-[4-(4-methoxy-2-nitrophenyl)aminosulfonyl-3,5-dimethylphenoxy]acetat (Intermediat A2, 8,1 g, 0,019 mmol) in 200 ml Ethylacetat wurde mit Raney-Nickel (0,75 g) 30 Minuten gerührt und durch ein Celite-Polster unter Hilfe von zusätzlichen 100 ml Ethylacetat gefiltert. Das Filtrat wurde mit Platinoxid (0,40 g, 0,0018 mol) vermischt und hydriert, um 7,8 g (100 %) der Titelverbindung zu ergeben.

Methyl-{4-[(2-mercaptop-5-methoxybenzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-acetat (Intermediat A4)

[0156] Methyl-[4-(2-Amino-4-methoxyphenyl)aminosulfonyl-3,5-dimethylphenoxy]acetat (Intermediat A3, 7,5 g, 0,019 mol), Thiocarbonyldiimidazol (5,1 g, 0,029 mol) und Pyridin (100 ml) wurden vermischt und 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 1 l schnell gerührtes Wasser gegossen. Nach 2 Stunden wurde der resultierende Feststoff gesammelt, mit etlichen Teilen Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, um 8,9 g (110 %) der gewünschten Titelverbindung, kontaminiert mit etwas Pyridin, zu ergeben. Das unreine Produkt wurde im Alkylierungsschritt verwendet.

2-Chlormethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridin-Hydrochlorid

[0157] Zu einer Lösung aus 4-Methoxy-3,5-dimethylpyridinmethanol (25,1 g, 0,15 mol) in Dichlormethan (400 ml) wurde eine Lösung aus Thionylchlorid (18,8 g, 0,158 mol) in Dichlormethan (100 ml) bei Raumtemperatur unter Argon über 30 Minuten zugefügt. Nach zusätzlichen 30 Minuten des Rührens bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Der Feststoffrest wurde in Hexanen (200 ml) suspendiert und gefiltert. Der Feststoff wurde mit Hexanen (50 ml) gewaschen und an der Luft getrocknet, um 33,3 g (100 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

Methyl-{4-[(5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)-methyl]-thio]-benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-acetat (Intermediat A5)

[0158] 2-Chlormethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridin-Hydrochlorid (4,4 g, 0,020 mol) wurde einer Mischung aus Methyl-{4-[(2-mercaptop-5-methoxybenzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-acetat (Intermediat A4, 8,2 g, 0,019 mol), Kaliumcarbonat (5,7 g, 0,041 mol) und Dimethylformamid (80 ml) zugefügt. Die Mischung wurde 1,5 Stunden gerührt und dann in 150 ml von schnell rührendem Eisswasser, enthaltend 40 ml 1,2 M Salzsäure gegossen. Der resultierende Feststoff wurde gesammelt und mit etlichen Teilen Wasser gewaschen. Nach einem Teil Lufttrocknen wurden 10 g des Feststoffs in 100 ml Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, durch ein PS-Papier gefiltert und konzentriert. Der Rest wurde mit kochendem Methanol vermischt und gesammelt, was 8,9 g (80 %) der Titelverbindung ergab.

Methyl-{{(5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)-methyl]sulfinyl]-benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}acetat Intermediat A6)

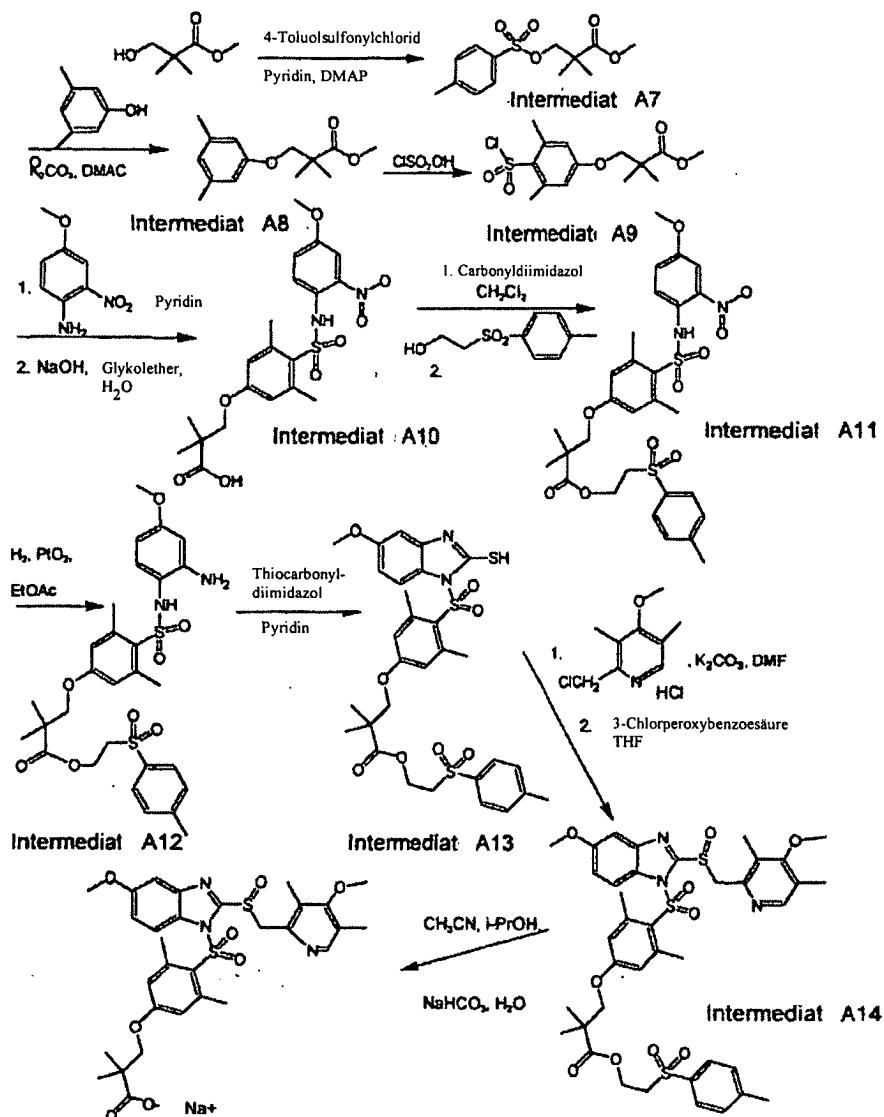
[0159] Lösungen von Methyl-{4-[(5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)methyl]thio]benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-acetat (Intermediat A5, 7,1 g, 0,12 mol) in 100 ml Tetrahydrofuran und 3-Chlorperoxybenzoësäure (2,6 g, 0,15 mol) in 20 ml desselben Lösungsmittels wurden in einer Gefriertruhe 1 Stunde gekühlt und dann vermischt. Man ließ die Lösung in einer Gefriertruhe ungefähr 16 Stunden stehen,

verdünnte mit Ethylacetat und wusch mit etlichen Teilen von jeweils 5 % Natriummetabisulfit, 5 % Natriumbicarbonat und gesättigtem Natriumchlorid. Die organische Phase wurde konzentriert und dann auf Flash-Silikagel (Hexane -> Ethylacetat -> 1 % Methanol in Ethylacetat) gereinigt. Die gewonnene Titelverbindung wog 3,3 g (46 %).

2-{4-[(5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethyl phenoxy}-essigsäure-Natriumsalz (Verbindung 31, isomer rein)

[0160] Eine Lösung von Methyl-{4-[(5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)-methyl]-sulfinyl]benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}acetat (Intermediat A6, 2,96 g, 0,493 mol) in 250 ml Dimethoxyethan wurde schnell gerührt, während 49 ml 0,100 N wässriges Natriumhydroxid zugefügt wurden. Die Mischung wurde bei einem Aspiratordruck (Badtemperatur < 22°C) konzentriert. Der Rest wurde aus 200 ml Dimethoxyethan rekonzentriert, man ließ ihn kurz bei Hochvakuum, und er wurde zwischen Ethylacetat und Wasser geteilt. Die wässrige Schicht wurde mit etlichen Teilen Ethylacetat gewaschen und dann im Hochvakuum konzentriert. Der Rest wurde zwischen Ethylacetat und Wasser bei einem pH von 3 geteilt. Die wässrige Schicht wurde mit einem zusätzlichen Anteil Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Schichten wurden im Volumen reduziert und mit Hexanen verdünnt. Der restliche Feststoff wurde gesammelt und mit einer zweiten Ernte, gewonnen aus dem Filtrat, kombiniert. Dieses Material wurde mit 10:1 Diethylether:Tetrahydrofuran gewaschen, in Dimethoxyethan gelöst, mit 0,0100 N Natriumhydroxid neutralisiert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Produkt, die Titelverbindung wog 0,925 g (31 %).

¹H-NMR (300 MHz) (D₂O) δ 7,9 (s, 1H); 7,2-6,6 (Komplex, 5H); 4,9-4,6 (AB, 2H); 4,4 (s, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,5 (s, 3H); 2,2 (s, 6H); 2,0 (s, 3H); 1,9 (s, 3H).



Verbindung 43

Reaktionsschema 33

Methyl-2,2-dimethyl-3-(4-tolylsulfonyloxy)propionat (Intermediat A7)

[0161] Eine Mischung aus Methyl-2,2-dimethyl-3-hydroxypropionat (100 g, 0,76 mol), 4-Toluolsulfonylchlorid (151 g, 0,80 mol), 4-Dimethylaminopyridin (4,6 g, 0,038 mol) und Pyridin (200 ml) wurde 20 Stunden gerührt und dann mit 200 ml Toluol verdünnt, 30 Minuten gerührt und gefiltert. Das Filtrat wurde auf 250 ml bei Aspiratordruck konzentriert, mit 100 ml Toluol verdünnt, gefiltert und konzentriert. Der Rest wurde in 200 ml Hexanen suspendiert und das Lösungsmittel bei Aspiratordruck entfernt, um die Titelverbindung (235 g, 100 %), kontaminiert durch eine Spur Toluolsulfonylchlorid, zu ergeben.

Methyl-3-(3,4-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A8)

[0162] Ein Reaktionsgefäß wurde mit Methyl-2,2-dimethyl-3-tosyloxypropionat (Intermediat A7, 100 g, 0,35 mol) und Dimethylphenol (45 g, 0,37 mol), Kaliumcarbonat (73 g, 0,53 mol) und Dimethylacetamid (300 ml) beladen. Die Mischung wurde in einem Dampfbad für 16 Stunden erwärmt und in einem 170°C-Bad für 6 Stunden. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde mit 1 l Wasser verdünnt und mit 2 × 200 ml Teilen Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser, 0,5 M Natriumhydroxid (zweimal), Wasser und gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Das Lösungsmittel wurde bei Aspiratordruck und Hochvakuum entfernt. Der Rest wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit etlichen Teilen 1 M Natriumhydroxid, Wasser und gesättigtem Natriumchlorid gewaschen. Die Lösung wurde konzentriert und der Rest bei 2 Torr destilliert, um 43,5 g (52 %) der Titelverbindung zu ergeben.

Methyl-3-(4-chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A9)

[0163] Methyl-3-(3,4-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A8, 23,6 g, 0,100 mol) wurde tröpfchenweise über 30 Minuten zu schnell gerührter Chlorsulfonsäure (46,6 g, 0,400 mol) zugefügt, während die Reaktionstemperatur bei -2°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann in eine gerührte Mischung aus 300 g Eis und 300 ml Dichlormethan gegossen. Die wässrige Phase wurde mit zusätzlichem Dichlormethan extrahiert und die kombinierten organischen Schichten mit Wasser, 0,5 M Natriumbicarbonat ($\times 2$) und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wurde bei Aspiratordruck entfernt und der Rest durch etliche Passagen einer Flash-Chromatographie (Silikagel: Hexane \rightarrow 2 % Ethylacetat in Hexanen) geführt, um 9,6 g (29 %) der Titelverbindung zu ergeben.

Methyl-3-{4-[4-methoxy-2-nitrophenylaminosulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-2,2-dimethylpropionat

[0164] Methyl-3-(4-chlorsulfonyl-3,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A9, 8,3 g, 0,025 mol), 3-Methoxy-2-nitroanilin (3,9 g, 0,023 mol) und Pyridin (40 ml) wurden vermischt und gerührt, während sie in einem 100°C -Bad 1,5 Stunden eingetaucht wurden und 4 Tage bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde mit 150 ml Toluol verdünnt und gefiltert. Das Filtrat wurde bei Aspiratordruck konzentriert und der Rest zwischen 1,2 M Salzsäure und Ethylacetat geteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen und konzentriert. Der schaumige Rest wurde mit 50 ml 2:1-Hexanen:Ethylacetat gerührt. Der resultierende Feststoff wurde gesammelt und mit etlichen Teilen desselben Lösungsmittels gewaschen. Nach dem Trocknen des Produkts wog die Titelverbindung 9,1 g (85 %).

3-{4-[4-Methoxy-2-nitrophenyl]aminosulfonyl}-3,5-dimethylphenoxy]-2,2-dimethylpropionsäure (Intermediat A10)

[0165] Ein 54 ml (0,054 mol)-Teil von 0,100 N Natriumhydroxid wurde zu einer Dimethoxyethanolösung aus Methyl-3-{4-[4-methoxy-2-nitrophenyl]aminosulfonyl}-3,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpropionat (8,5 g, 0,018 mol) zugefügt. Nach ca. 20 Stunden wurde die Mischung mit 60 ml 1,2 M Salzsäure und 100 g Eis verdünnt. Die resultierende Suspension wurde mit etlichen Teilen Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Schichten mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen und konzentriert. Der Rest wurde mit Hexanen 1 Stunde gerührt und dann mit Hilfe von zusätzlichen Hexanen gesammelt, um 8,2 g (100 %) der Titelverbindung zu erhalten.

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-{4-[4-methoxy-2-nitrophenylaminosulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A11)

[0166] Eine Mischung aus 3-{4-[4-Methoxy-2-nitrophenylaminosulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-2,2-dimethylpropionsäure (Intermediat A10, 24,2 g, 0,054 mol) und Carboxyldümidazol (9,5 g, 0,059 mol) wurde mit 45 ml Dichlormethan verdünnt und in einem 36°C -Bad für 15 Minuten erwärmt. Dann wurde 4-Tolylsulfonylethanol zugefügt, die Badtemperatur wurde auf 55°C angehoben und das Lösungsmittel in einem Stickstoffstrom abblasen. Nach 1,5 Stunden wurde der Strom beendet, und nach 2,5 Stunden wurde die gekühlte Reaktionsmischung zwischen Ethylacetat und 1,2 M Salzsäure geteilt. Die wässrige Schicht wurde mit zusätzlichem Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Schichten mit Wasser und gesättigtem Natriumchlorid gewaschen, und bei Aspiratordruck und Hochvakuum konzentriert. Das Produkt, die Titelverbindung (34 g, 99 %), wurde ohne weitere Reinigung weitergeführt.

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-{4-[2-amino-4-methoxy-phenyl]aminosulfonyl}-3,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A12)

[0167] 2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-{4-[4-methoxy-2-nitrophenylaminosulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A11, 34 g, 0,54 mol) wurde in Ethylacetat unter Verwendung von Platinoxid (1,7 g, 0,0075 mol) als Katalysator hydriert. Das Produkt, die Titelverbindung, wurde ohne weitere Reinigung weitergeführt.

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-(4-[{2-mercaptop-5-methoxybenzimidazolyl}sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A13)

[0168] 2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-{4-(2-amino-4-methoxyphenyl)aminosulfonyl}-3,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A12, 4,1 g, 0,0068 mol) und Thiocarbonyldiimidazol (1,8 g, 0,010 mol) wurden in Pyridin (40 ml) gelöst. Nach ca. 16 Stunden wurde die Mischung in 400 ml Wasser gegossen. Die Suspension

wurde mit etlichen Teilen Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Schichten wurden mit 2 Teilen 1,2 M Salzsäure gewaschen und konzentriert. Der Rest wurde auf Dichlormethan wieder konzentriert, um 4,3 g (98 %) der Titelverbindung zu ergeben.

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-(4-[(5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl))methylthio]benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-2,2-dimethylpropionat

[0169] 2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-(4-[(2-mercaptop-5-methoxybenzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A13, 4,2 g, 0,0065 mol) und Kaliumcarbonat (1,97 g, 0,014 mol) wurden in Dimethylformamid (41 ml) vermischt. Dann wurde 2-(Chlormethyl)-4-methoxy-3,5-dimethylpyridinium-Hydrochlorid (1,5 g, 0,0068 mol) in einem einzelnen Teil zugefügt. Nach 90 Minuten wurde die Reaktionsmischung in eine schnell gerührte Mischung aus 16 ml 1,2 M Salzsäure und 45 g Eis gegossen. Die resultierende ölige Suspension begann sich bei kräftigem Kratzen mit einem Glasstab zu kristallisieren. Sie wurde dann etliche Tage gerührt. Das Produkt, die Titelverbindung, wurde durch Filtration gesammelt und mit etlichen Teilen Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wog sie 4,8 g (93 %).

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-(4-[(5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl))methylsulfonyl]benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A14)

[0170]

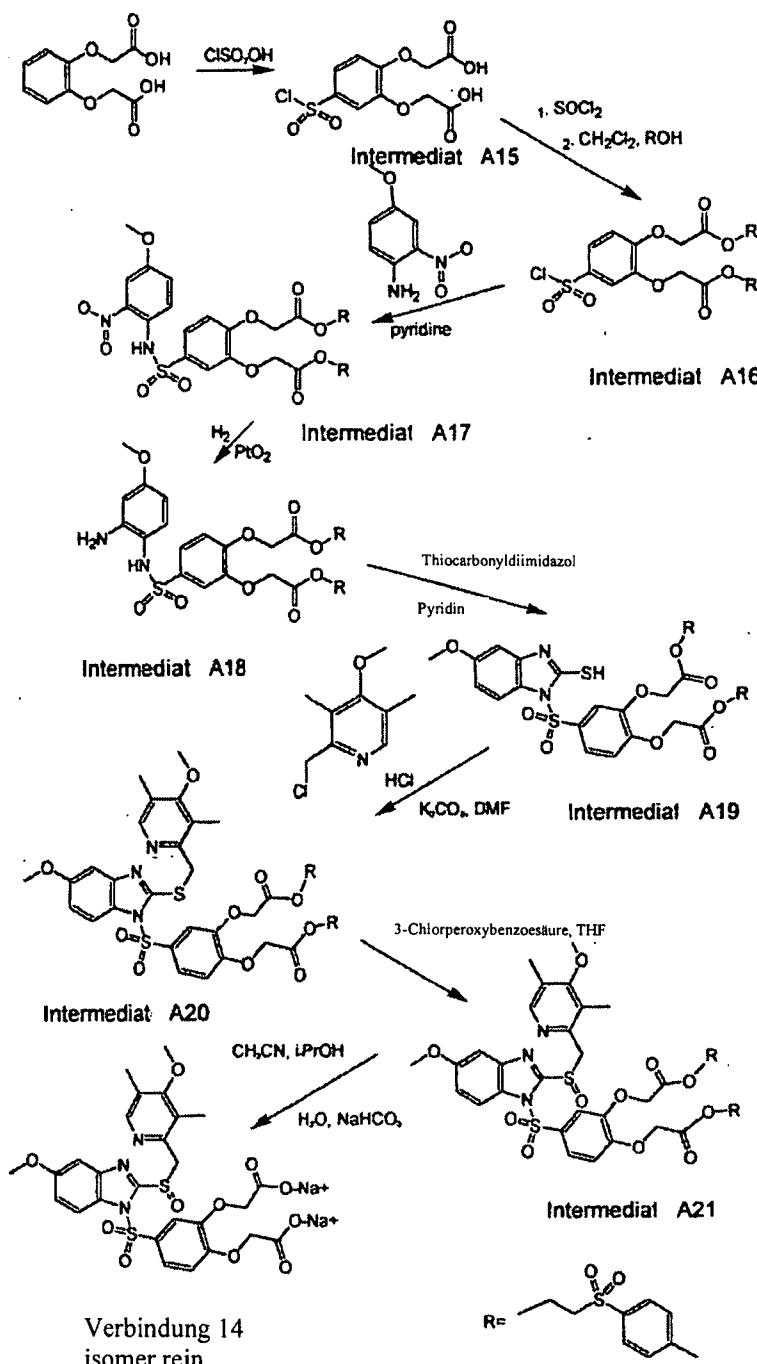
2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-(4-[(5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl))methylthio]benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-2,2-dimethylpropionat (4,63 g, 0,00582 mol) und 70 % 3-Chlorperoxybenzoesäure (1,8 g, 0,00728 mol) wurden getrennt in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und in einer Gefriertruhe 40 min gekühlt. Die Lösungen wurden kombiniert und 16 Stunden in der Gefriertruhe stehen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung in eine Mischung aus Ethylacetat und 5 % Natriummetabisulfit gegossen. Die organische Schicht wurde mit einem zusätzlichen Teil Bisulfitlösung gewaschen, mit etlichen Teilen einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und mit gesättigtem Natriumchlorid. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde der Rest durch Flash-Chromatographie (Silikagel: 1:1 Hexane:Ethylacetat -> 0,5 % Methanol in Ethylacetat) gereinigt, um 1,4 g (30 % der Titelverbindung zu ergeben.

3-(4-[(5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl))methylsulfinyl]benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-2,2-dimethylpropionsäure-Natriumsalz (Verbindung 43)

[0171]

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-3-(4-[(5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl))methylsulfinyl]benzimidazolyl)sulfonyl]-3,5-dimethylphenoxy}-2,2-dimethylpropionat (Intermediat A14, 1,4 g, 0,0017 mol), gelöst in Acetonitril (9 ml) wurde mit Isopropanol (3 ml) vermischt und mit 3 ml Wasser, enthaltend Natriumbicarbonat (0,17 g, 0,0020 mol). Die Mischung wurde in einem 70°C-Bad für ungefähr 6 Stunden erwärmt und wurde dann bei Aspiratordruck und dann Hochvakuum konzentriert. Der Rest wurde mit Ethylacetat gewaschen, wurde dann aus einer Dichlormethan/Isopropanol-Lösung mit Ethylacetat ausgefällt und wurde schließlich aus Wasser bei reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde in Wasser und Ethylacetat neuerlich gelöst. Der pH wurde auf 4 eingestellt und die organische Schicht durch ein Natriumsulfatpolster gefiltert und konzentriert. Nach einem Trocknen für etliche Tage bei Hochvakuum wurde diese Säure in Dimethoxyethan gelöst und durch Zugabe einer stöchiometrischen Menge 0,100 N Natriumhydroxid neutralisiert. Die Lösungsmittel wurden bei Aspiratordruck und schließlich Hochvakuum entfernt und der Rest wurde mit Hilfe von Diethylether gesammelt. Nach dem Trocknen wog das Produkt, die Titelverbindung, 0,71 g (64 %).

¹H-NMR (300 MHz)(D₂O) δ 7,9 (s, 1H); 7,2-6,6 (Komplex, 5H); 4,9-4,6 (AB, 2H); 4,4 (s, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,5 (s, 3H); 2,2 (s, 6H); 2,0 (s, 3H); 1,9 (s, 3H); 1,0 (d, 6H).



Reaktionsschema 34

2-Carboxymethoxy-4-chlorsulfonylphenoxyessigsäure (Intermediat A15)

[0172] 2-Carboxymethoxyphenoxycarboxylic acid (15,3 g, 0,0675 mol) wurde in Teilen über 30 Minuten zu gerührter Chlorsulfonsäure (59,0 g, 0,506 mol) zugefügt, die in einem Eis/Methanol-Bad gekühlt wurde. Man ließ die Mischung sich auf Raumtemperatur über 2,5 Stunden erwärmen, und sie wurde dann langsam in gerührtes Eiswasser gegossen. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei Hochvakuum über Natriumhydroxid getrocknet. Das Produkt, die Titelverbindung, wog 6,54 g (30%).

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-chlorsulfonyl-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A16, auch bekannt als Intermediat 36)

[0173] 2-Carboxymethoxy-4-chlorsulfonylphenoxyessigsäure (Intermediat A15, 6,54 g, 0,0202 mol) wurde im Rückfluss mit 15 ml (0,202 mol) Thionylchlorid erwärmt. Nach 1 Stunde wurde die Mischung mit 20 ml Toluol verdünnt und zur Trockene bei Aspiratordruck und Hochvakuum konzentriert. Der kristalline Rest wurde in 300 ml Dichlormethan gelöst und mit 2-(4-Tolylsulfonyl)ethanol (8,89 g, 0,044 mol) vermischt. Pyridin (3,6 ml, 0,044

mol) in 100 ml Dichlormethan wurde dann tröpfchenweise über 15 Minuten zugefügt. Nach zusätzlichen 1,75 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit 1 M Schwefelsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rest wurde auf einem Flash-Silikagel (Dichlormethan -> 7,5 % Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um 9,74 g (70 %) der Titelverbindung zu ergeben.

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-(4-methoxy-2-nitro-phenyl)aminosulfonyl-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A17)

[0174] 4-Methoxy-2-nitroanilin (2,3 g, 0,014 mol) und 2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-chlorsulfonyl-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A16, 9,6 g, 0,014 mol) wurden in 40 ml Pyridin gelöst und bei positivem Stickstoffdruck gerührt. Nach ca. 16 Stunde wurde die Mischung mit 50 ml Toluol und 20 ml Dichlormethan verdünnt und bei Aspiratordruck konzentriert. Der Rest wurde auf einer Flash-Silikagelsäule (Dichlormethan -> 5:1 Dichlormethan:Ethylacetat) gereinigt, um 6,7 g (58 %) der Titelverbindung zu ergeben.

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-(2-amino-4-methoxy-phenyl)aminosulfonyl-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A18)

[0175] 2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-(4-methoxy-2-nitrophenyl)aminosulfonyl-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A17, 6,6 g, 0,0080 mol) wurde unter Verwendung von Platinoxid als Katalysator hydriert. Die Mischung wurde gefiltert und konzentriert. Nach einem Trocknen im Hochvakuum wog das restliche Produkt, die Titelverbindung, 5,9 g (93 %).

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-[(2-mercaptop-5-methoxybenzimidazolyl)-sulfonyl]-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A19)

[0176] Eine Mischung aus 2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-(2-amino-4-methoxyphenyl)aminosulfonyl-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A18, 5,9 g, 0,0075 mol) und Thiocarbonyldiimidazol (2,0 g, 0,011 mol) in 35 ml Pyridin wurde unter Stickstoff 4 Stunden gerührt. Die Mischung wurde dann in 400 ml schnell gerührtes Wasser gegossen. Diese Suspension wurde ca. 16 Stunden gerührt und dann mit Toluol, Diethylether, Dichlormethan (2 Teilen) und 1:1 Dichlormethan:Methanol (3 Teilen) extrahiert. Die Extrakte wurden gewaschen, kombiniert und konzentriert, um 5,9 g (96 %) der Titelverbindung zu ergeben.

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-[(5-methoxy-([4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)]-methylthio)-benzimidazolyl)sulfonyl]-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A20)

[0177]

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-[(2-mercaptop-5-methoxybenzimidazolyl)-sulfonyl]-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A19, 5,9 g, 0,0072 mol) wurde in 50 ml Dimethylformamid gelöst und dann mit Kaliumcarbonat (2,2 g, 0,016 mol) (N_2 -Atmosphäre) vermischt. Dann wurde 2-(Chlormethyl)-4-methoxy-3,5-dimethylpyridinium-Hydrochlorid (1,7 g, 0,0076 mol) in einem Teil zugefügt. Nach ungefähr 2,5 Stunden wurde das Volumen der Mischung auf ca. 20 ml bei Hochvakuum (Badtemperatur < 22°C) reduziert. Die restliche Lösung wurde in eine schnell gerührte Mischung von 10 ml 1,2 M Salzsäure in 200 ml Wasser und Eis gegossen. Die Suspension wurde gerührt, bis das Präzipitat granulär war. Der Feststoff wurde dann gesammelt und mit Wasser gewaschen, und man ließ ihn dann an der Luft trocknen. Der Feststoff wurde dann 14 Stunden mit 1:1 Isopropanol:Wasser gerührt. Der Überstand wurde abdekantiert und der Rest wurde in Dichlormethan aufgenommen und zur Trockene konzentriert. Der Rest wurde auf einer Flash-Silikagelsäule (4 % Ethylacetat in Dichlormethan -> Ethylacetat) gereinigt, was 4,8 g (75 %) der Titelverbindung ergab.

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-[(5-methoxy-([4-methoxy-3,5-dimethyl(2-pyridyl)methylsulfonyl]benzimidazolyl)sulfonyl)-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A21)

[0178]

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-[(5-methoxy-([4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)]methylthio)benzimidazolyl)sulfonyl]-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A20, 4,8 g, 0,0054 mol) wurde in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, und man ließ die Lösung in einer Gefriertruhe 40 Minuten stehen. Eine Lösung aus 3-Chlorperoxybenzoësäure (1,3 g, 0,0075 mol) in 6 ml Tetrahydrofuran wurde 30 Minuten gekühlt. Die beiden wurden kombiniert und in der Gefriertruhe 16 Stunden belassen. Die Mischung wurde dann eine schnell gerührte Mischung von 5%igem wässrigem Natriummetabisulfit und Ethylacetat gegossen. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht mit 2 Teilen 2,5%igem wässrigem Natriumbicarbonat und mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen. Die Lösung durch 1PS-Papier gefiltert und bei Aspiratordruck konzentriert. Der

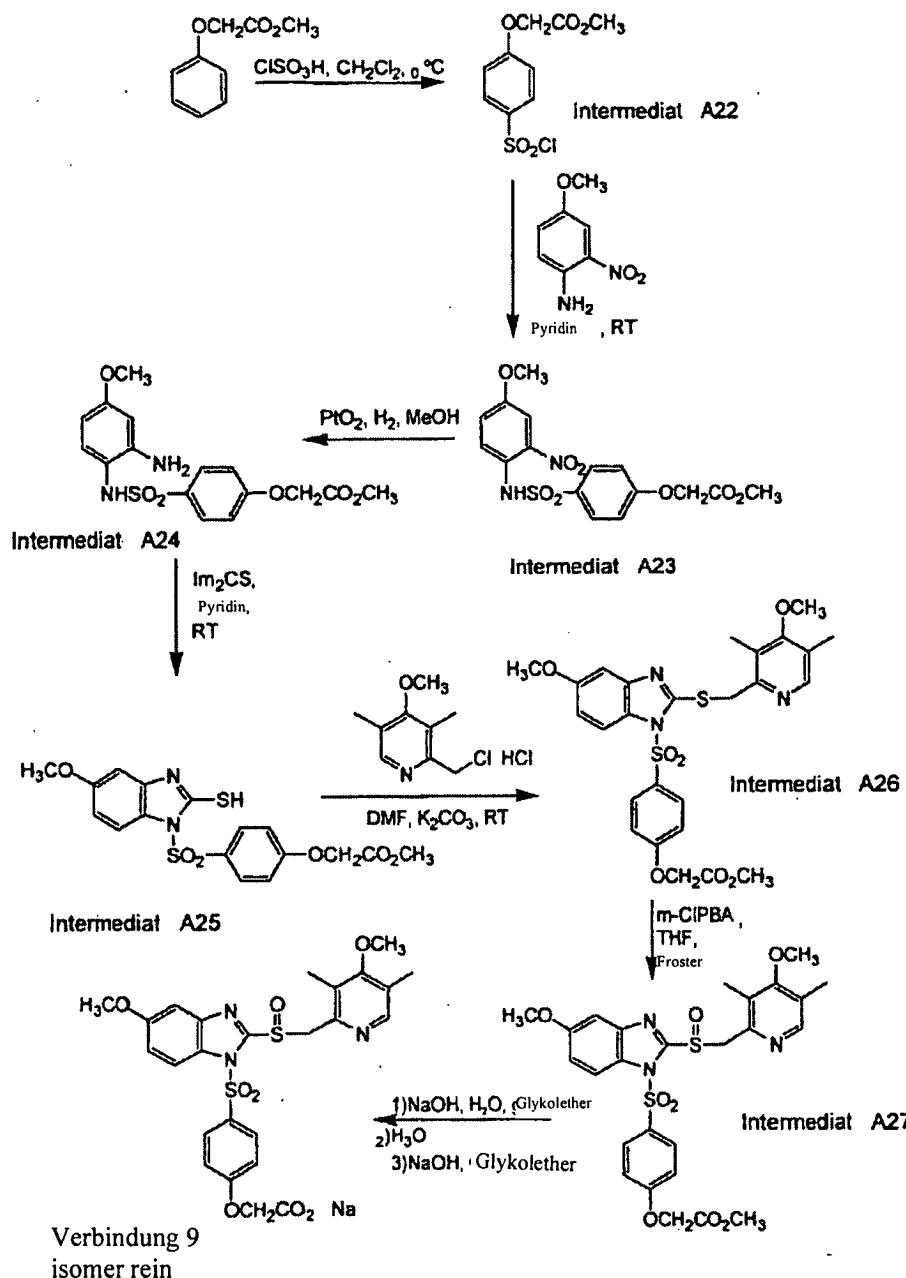
Rest wurde auf einer Säule von Flash-Silikagel (2:1 Ethylacetat:Hexanen -> Ethylacetat) getrennt, um 2,0 g (41 %) der Titelverbindung zu ergeben.

2-Carboxymethoxy-4-[(5-methoxy-2-{{(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)methylsulfonyl)benzimidazolyl}sulfonyl}peroxy}essigsäure-Dinatriumsalz (Verbindung 14)

[0179]

2-(4-Tolylsulfonyl)ethyl-4-[(5-methoxy-([4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)]methylsulfonyl)benzimidazolyl)sulfonyl]-2-(2-[4-tolylsulfonyl]ethoxycarbonylmethoxy)phenoxyacetat (Intermediat A21, 2,0 g, 0,0033 mol) wurde in 15 ml Acetonitril und 5 ml Isopropanol gelöst. Diese Lösung wurde mit Natriumbicarbonat (0,61 g, 0,0072 mol) in 10 ml Wasser vermischt und erwärmt, und zwar unter Rühren in einem 70°C-Bad für 75 Minuten. Die Lösungsmittel wurden bei Aspiratordruck (Badtemperatur < 22°C) entfernt und der Rest über Nacht unter Hochvakuum belassen. Dies wurde dann mit 2 Teilen Diethylether und 2 Teilen Ethylacetat pulverisiert. Der Rest wurde in Wasser gelöst und mit 3 Teilen Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Lösung wurde dann mit Ethylacetat bei pH 5, 4, 3 und schließlich bei pH 3 mit ansteigenden Mengen Natriumchlorid extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden konzentriert, und das Produkt mit Hilfe von 1:1 Dichlormethan:Ethylacetat gesammelt. Das Filtrat wurde mit ähnlich abgeleitetem Material kombiniert und durch dieselbe neutrale und saure Extraktionsprozedur geführt. Eine Gesamtmenge von 1,1 g (49 % kombinierter Ertrag) der Titelverbindung wurde erhalten.

¹H-NMR (300 MHz) (D₂O) δ 7,7-6,8 (Komplex, 7H); 4,7 (AB, 2H), 4,4 (s, 2H); 4,3 (s, 2H); 3,9 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 2,0 (s, 6H)



Reaktionsschema 35

Methyl-2-[4-(chlorsulfonyl)phenoxy]acetat (Intermediat A22)

[0180] Methylphenoxyacetat (99,9 g, 0,6 mol) wurde tropfenweise zu Chlorsulfonsäure (279,6 g, 159,5 ml, 2,4 mol) bei -5°C mit einer solchen Rate zugefügt, dass die innere Temperatur bei 0 bis -5°C gehalten wurde (die Zugabe benötigte ungefähr 60 Minuten). Während dieser Zugabe bildet sich etwas Feststoff. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für zusätzliche 1,5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine kräftig gerührte Mischung von Dichlormethan (900 ml) und Methanol (100 ml) bei 0°C gegossen. Nach 15 Minuten wurde das Kühlbad entfernt und die resultierende Mischung bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit eiskaltem Wasser (2×250 ml) gewaschen. Die kombinierten wässrigen Schichten wurden mit Dichlormethan (1×250 ml) rückextrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Sole (1×200 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat (15 g) getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um 132 g (83 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3) δ 8,2-7,2 (AB, 4H), 4,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Methyl-2-(3-([4-methoxy-2-nitrophenyl]amino)sulfonyl)phenoxy)-acetat (Intermediat A23)

[0181] Festes Methyl-2-[4-(chlorsulfonyl)phenoxy]acetat (Intermediat A22, 63,5 g, 0,24 mol) wurde zu einer Lösung aus 4-Methoxy-2-nitroanilin (33,6 g, 0,2 mol) in Pyridin (1 l) bei Raumtemperatur unter Argon zugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Rest wurde zwischen 1,5 M Salzsäure (1000 ml) und Ethylacetat (500 ml) geteilt. Die wässrige Schicht wurde getrennt und mit Ethylacetat (2 x 250 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Sole (1 x 200 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat (15 g) getrocknet und bei reduziertem Druck zum Erhalt eines orangefarbenen Feststoffs konzentriert. Der Feststoff wurde in siedendem Ethylacetat (500 ml) gelöst, 1 Stunde bei Raumtemperatur platziert und 4 Stunden in einer Gefriertruhe. Gelbe Kristalle wurden gesammelt und an der Luft getrocknet, um 64,2 g (81 %) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (60 MHz) (CDCl₃) δ 9,4 (s, 1H), 7,0-8,0 (m, 7H), 4,8 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Methyl-2-(3-([2-amino-4-methoxyphenyl]amino)sulfonyl)phenoxy)-acetat (Intermediat A24)

[0182] Eine Lösung aus Methyl-2-(3-([9-methoxy-2-nitrophenyl]amino)sulfonyl)phenoxy)-acetat (Intermediat A23, 22,57 g, 0,057 mol) in Ethylacetat (500 ml) wurde mit Raney-Nickel (3 g) aufgeschlämmt, gefiltert und dann über Platin(IV)-oxid (0,5 g) hydriert bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Nach Abschluss der Reaktion enthielt die Mischung etwas Feststoffe. Der Feststoff wurde gesammelt und an der Luft getrocknet, um 15,6 g Rohprodukt mit 0,5 g Katalysator darin zu ergeben. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert, um zusätzliche 3,1 g Produkt zu ergeben. Das Gesamtgewicht des Produkts, der Titelverbindung betrug 18,2 g (87 %).

¹H-NMR (60 MHz) (DMSO-d₆) δ 6-8,2 (m, 9H), 5,2 br. s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H).

Methyl-2-{4-[(5-methoxy-2-sulfanylbenzimidazolyl)sulfonyl]}-acetat (Intermediat A25)

[0183] Das rohe Methyl-2-(3-([2-amino-4-methoxyphenyl]amino)sulfonyl)phenoxy)-acetat (Intermediat A24, 17,93 g, ca, 0,05 mol) wurde in Pyridin (200 ml) gelöst und über ein Glasfaser-Filterpapier gefiltert, um den Katalysator von der vorherigen Präparation zu entfernen. Diese Lösung wurde mit 1,1'-Thiocarbonyldümidazol (13,1 g, 0,0735 mol) geladen und bei Raumtemperatur über Nacht unter Argon gerührt. Wasser (2,5 l) wurde der Reaktionsmischung dann zugefügt und das Rühren für zusätzliche 1,5 Stunden fortgesetzt. Der resultierende Feststoff wurde gesammelt, mit 2 l Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, um 20 g (100 %) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (60 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,0-8,8 (m, 8H), 5,1 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H).

Methyl-2-[4-({5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)methylthio]benzimidazolyl}sulfonyl)phenoxy]acetat (Intermediat A26)

[0184] Wasserfreies Kaliumcarbonat (14,88 g, 0,108 mol) wurde mit Mörsel und Stößel gemahlen und zu einer Lösung aus Methyl-2-{4-[(5-methoxy-2-sulfanylbenzimidazolyl)sulfonyl]}-acetat (Intermediat A25, 19,99 g, 0,049 mol) in N,N-Dimethylformamid (150 ml) zugefügt. Dann wurde 2-Chlormethyl-3,5-dimethyl-4-methoxy-pyridin-Hydrochlorid (11,42 g, 0,051 mol) der Mischung zugefügt und unter Argon bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Nach 2 Stunden zeigte die HPLC-Analyse, dass die Reaktion vollständig war. Eine Mischung aus CH₂Cl₂/IPA (75:25) (800 ml) wurde der Reaktionsmischung zugefügt, gefolgt von Wasser (400 ml). Nach 10-minütigem Rühren wurde die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser (400 ml), dann mit Sole (400 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde auf einem Rotationsevaporator unter Aspiratordruck und schließlich unter Hochvakuum zum Erhalt eines braunen Feststoffs entfernt. Dieser braune Feststoff wurde in einer Mischung aus 35 % Ethylacetat in Hexan (250 ml) pulverisiert und 1 Stunde gerührt. Der Feststoff wurde gesammelt, mit einer Mischung aus 35 % Ethylacetat in Hexan (100 ml) gewaschen und an der Luft getrocknet, um 21 g (77 %) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (60 MHz) (CDCl₃) δ 7,7-8,4 (m, 4H), 6,8-7,3 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,8 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

Methyl-2-{4-[(5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl))methyl]sulfonyl)benzimidazolyl]sulfonyl}phenoxy)-acetat (Intermediat A27)

[0185] Eine Lösung aus 3-Chlorperoxybenzoësäure (12,64 g von 70 %, 0,051 mol) in THF (150 ml) wurde zu einer kalten Lösung des Sulfids (Intermediat A26, 22,84 g, 0,041 mol) in THF (500 ml) zugefügt. Man ließ die resultierende Mischung über Nacht (19 Stunden) in einer Gefriertruhe. Die HPLC-Analyse zeigte 58 % Sulfoxidmethylester, 6 % nicht-umgesetztes Ausgangssulfid und zwei andere nicht identifizierte Unreinheiten (8 %

und 24 %). Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (750 ml) verdünnt und mit: 5 % Natriummetabisulfit (2×200 ml), 5 % Natriumbicarbonat (2×200 ml) und Sole (2×200 ml) gewaschen. Die resultierende Lösung wurde durch 1 PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck zum Erhalt von 26 g Schaum konzentriert. Der Schaum wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, Ethylacetat zu 1 % MeOH/Ethylacetat) gereinigt, um 16,2 g des Rohprodukts als Schaum zu ergeben. Dieser Schaum wurde mit 10 % Ethylacetat/Hexan (100 ml) pulverisiert. Der weiße Feststoff wurde gesammelt und an der Luft getrocknet, um 15,25 g (65 %) der Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3) δ 8,0-8,7 (m, 4H), 7,7-7,3 (m, 4H), 5,2 (ungelöstes d, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).

2-{4-[(5-Methoxy-2-{{(4-methoxy-3,5-dimethyl(2-pyridyl))methyl}sulfonyl}benzimidazolyl)sulfonyl]phenoxy}-essigsäure (Verbindung 9)

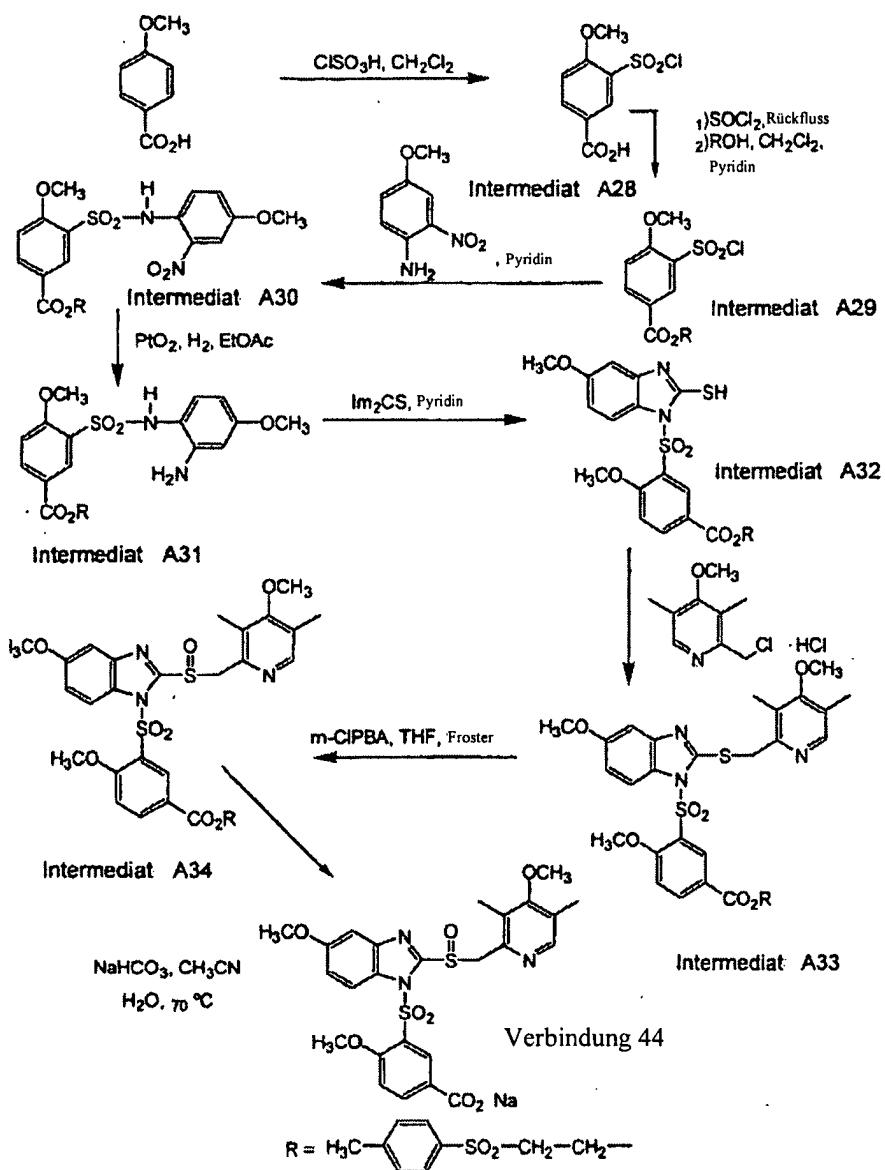
[0186] Ein 3-Liter-Dreihalskolben, ausgerüstet mit einer mechanischen Rührvorrichtung, wurde mit Methyl-2-{4-[(5-methoxy-2-{{(4-methoxy-3,5-dimethyl(2-pyridyl))methyl}sulfonyl}benzimidazolyl)sulfonyl]phenoxy}acetat (Intermediat A27, 13,75 g, 0,024 mol) in Glycolether (1200 ml) beladen. Zu dieser kräftig gerührten Lösung wurde 0,1 N NaOH-Lösung (300 ml) zugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei reduziertem Druck bei 47°C konzentriert. Der Rest wurde mit frischem Ethylacetat (100 ml) für eine Gesamtzahl von 4 Malen pulverisiert. Der Rest wurde im Hochvakuum für 1 Stunde platziert, um 17 g eines gummiartigen Feststoffs zu ergeben. In einen 1-Liter-Dreihalskolben, der mit einer mechanischen Rührvorrichtung ausgerüstet war, wurden 16 g dieses Feststoffs (äquivalent zu 13,3 g Natriumsalz, 0,0226 mol) in Wasser (250 ml) platziert. Die Lösung wurde durch Rühren mit Ethylacetat (250 ml) für 1 Stunde gewaschen und dann wurden die Schichten getrennt. Die HPLC-Analyse der Ethylacetatschicht zeigt 64 % Omeprazole und 33 % nicht-umgesetzten Sulfoxidmethylester.

[0187] 250 ml frisches Ethylacetat wurden der wässrigen Schicht zugefügt. Die resultierende Mischung wurde gerührt und auf einen pH von 3-4 mit ca. 40 ml 0,5 N Salzsäure angesäuert. Die Ethylacetatschicht wurde schnell abgetrennt, da das Produkt zu kristallisieren begann und über Nacht in eine Gefriertruhe platziert. Die Kristalle wurden gesammelt und an der Luft getrocknet, um 6,7 g (53 %) Methyl-2-{4-[(5-methoxy-2-{{(4-methoxy-3,5-dimethyl(2-pyridyl))methyl}sulfonyl}benzimidazolyl)sulfonyl]phenoxy}acetat zu ergeben.

Natriumsalz von 2-{4-[(5-Methoxy-2-{{(4-methoxy-3,5-dimethyl(2-pyridyl))methyl}sulfonyl}benzimidazolyl)sulfonyl]phenoxy}-essigsäure (Verbindung 9)

[0188] Die Sulfoxidsäure (4,81 g, 0,0086 mol) wurde in Glycolether (500 ml) suspendiert. Die resultierende Mischung wurde mit einer magnetischen Rührstange gerührt und 1 N Natriumhydroxid (8,6 ml, 0,0086 mol) wurden über 20 Minuten zugefügt. Unlösliches Material wurde gefiltert und das Filtrat im Vakuum konzentriert, um einen gelbbraunen Feststoff zu ergeben. Dieser Feststoff wurde in Ethylacetat (100 ml) suspendiert und 1 Stunde gerührt. Der Feststoff wurde gesammelt und an der Luft getrocknet, um 4,1 g der Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3 , DMSO-d_6) δ 6,9-8,2 (m, 8H), 4,7-5,1 (dd, 2H), 4,3 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).



Reaktionsschema 36

3-(Chlorsulfonyl)-4-methoxybenzoesäure (Intermediat A28)

[0189] Feste 4-Methoxybenzoesäure (45,6 g, 0,3 mol) wurde in Teilen der Chlorsulfinsäure (139,8 g, 80 ml, 1,2 mol) bei Raumtemperatur zugefügt. Nachdem die stärkste Blasenbildung aufgehörte hatte, wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde dann in ein kräftig gerührtes zerkleinertes Eis (500 g) gegossen und dann wurde Wasser (500 ml) zugefügt. Nach 30 Minuten wurde der weiße Feststoff gesammelt, mit Wasser (2 l) gewaschen und getrocknet, um 50 g (66 %) der Titelverbindung zu ergeben.

3-Chlorsulfonyl-4-methoxybenzoesäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat A29)

[0190] Eine Mischung aus 3-(Chlorsulfonyl)-4-methoxybenzoesäure (Intermediat A28, 13,78 g, 0,055 mol) und Thionylchlorid (39,27 g, 25 ml, 0,33 mol) wurde 1 Stunde im Rückfluss erwärmt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde bei atmosphärischem Druck abdestilliert und schließlich bei reduziertem Druck um 15 g Säurechlorid als hellbraunen Feststoff zu ergeben. Zu einer Mischung aus Säurechlorid (15 g) und 2-(p-Tolylsulfonyl)ethanol (10,46 g, 0,0522 mol) in Dichlormethan (100 ml) wurde Triethylamin (5,56 g, 0,055 mol) bei Raumtemperatur zugefügt. Die DC (Ethylacetat) zeigte, dass die Reaktionsmischung nach 1 Stunde vollständig war. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (2 × 100 ml) und Sole (1 × 100 ml) gewaschen, durch 1 PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck zum Erhalt eines Öls konzentriert. Das Öl wurde mit 15 % Ethylacetat in Hexan (100 ml) pulverisiert und der Feststoff gesammelt und getrocknet, um 19,4 g (81 %) der Titelverbindung, des Sulfonylchlorideesters, als weißen Feststoff zu ergeben.

4-Methoxy-3-(4-methoxy-2-nitro-phenylsulfamoyl)benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat A30)

[0191] Das Sulfonylchlorid (Intermediat A29, 18,17 g, 0,042 mol), 3-Methoxy-2-nitroanilin (7,06 g, 0,042 mol) und Pyridin (100 ml) wurden vermischt und bei Raumtemperatur über Nacht unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde in Ethylacetat (250 ml) gelöst, mit 3 M Salzsäure (3 × 100 ml) und Sole (1 × 100 ml) gewaschen, durch 1 PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um ein orange-rotes Öl zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 20 % Ethylacetat in Hexan zu 50 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um 13,8 g (57 %) der Titelverbindung, Nitrosulfonamid als Schaum zu ergeben.

3-(2-Amino-4-methoxy-phenylsulfamoyl)-4-methoxy-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat A31)

[0192] Eine Lösung aus Nitrosulfonamid (Intermediat A30, 13,54 g, 0,024 mol) in Ethylacetat (400 ml) wurde 15 Minuten mit Raney-Nickel (3 g) gerührt, durch ein Celite-Polster gefiltert und über Platin(IV)-oxid (1 g) über Nacht hydriert. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Glasfaserfilterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um 11,8 g (92 %) der Titelverbindung, Amin als Schaum zu ergeben.

4-(2-Mercapto-5-methoxy-benzimidazol-1-sulfonyl)-3-methoxy-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat A32)

[0193] Zu einer Lösung der Aminoverbindung (Intermediat A31, 11,75 g, 0,022 mol) in Pyridin (150 ml) wurde 1,1'-Thiocarbonyldümidazol (5,88 g, 0,033 mol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde Wasser zugefügt (600 ml). Nach einem Rühren für 1,5 Stunden wurde der Feststoff gesammelt, mit Wasser (1 l) gewaschen und getrocknet, um 10,4 g (82 %) der Titelverbindung, Benzimidazolthiol, zu ergeben.

4-Methoxy-3-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethylsulfanyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat A33)

[0194] Wasserfreies Kaliumcarbonat (5,38 g, 0,039 mol) wurde mit Mörser und Stößel gemahlen und zu einer Lösung aus Benzimidazolthiol (Intermediat A32, 10,2 g, 0,0177 mol) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) zugefügt. Zu dieser Mischung wurde 2-Chlormethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridin-Hydrochlorid (4,13 g, 0,186 mol) zugefügt. Nach 2 Stunden wurden 150 ml von 25%igem Isopropylalkohol in Dichlormethan der Reaktion zugefügt. Die Reaktion wurde mit Wasser (2 × 75 ml) und Sole (1 × 75 ml) gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um ein braunes Öl zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 40 % Ethylacetat in Hexan zu Ethylacetat) gereinigt, um 11 g (96 %) der Titelverbindung, Sulfid als Schaum zu ergeben.

4-Methoxy-3-[5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethansulfinyl)-benzimidazol-1-sulfonyl]-benzoësäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat A34)

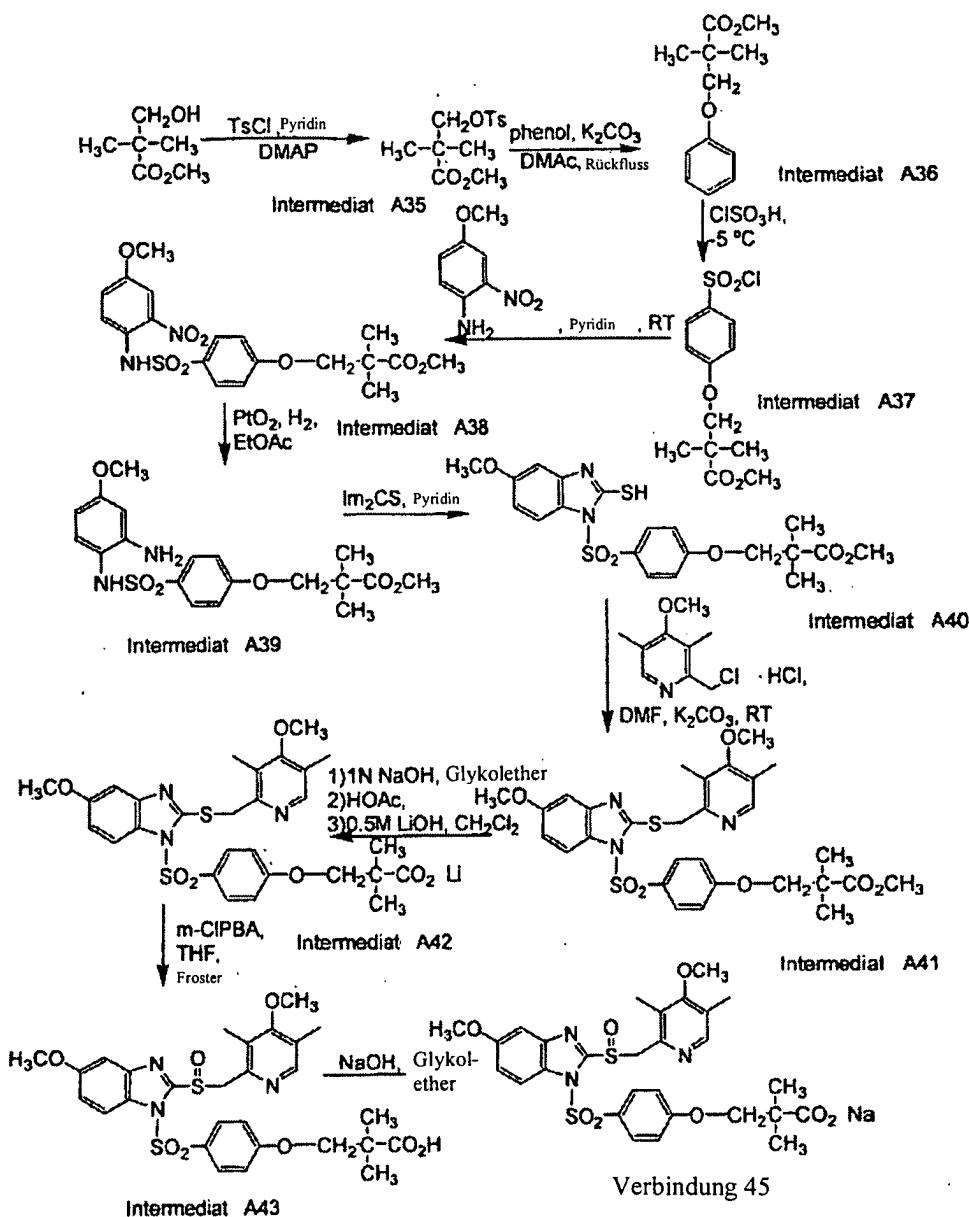
[0195] Das Sulfid (Intermediat A33, 10,77 g, 0,0166 mol) wurde in Tetrahydrofuran (200 ml) gelöst und 1 Stunde in einer Gefriertruhe gelagert. Folgend auf die Zugabe einer kalten Lösung aus m-Chlorperoxybenzoësäure (5,1 g von 70 %, 0,0207 mol) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde die Reaktionsmischung in die Gefriertruhe zurückgebracht und über Nacht gelagert. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und mit 5 % Natriumbisulfit (3 × 100 ml), gesättigtem Natriumbicarbonat (2 × 100 ml) und Sole (1 × 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 50 % Ethylacetat in Hexan zu 4 % Methanol in Ethylacetat) gereinigt, um 5,7 g (52 %) der Titelverbindung, Sulfoxid als Schaum zu ergeben.

4-Methoxy-3-[(5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-benzimidazolyl)sulfonyl]-benzoësäure-Natriumsalz (Verbindung 44)

[0196] Zu einer Lösung des Sulfoxids (Intermediat A34, 5,52 g, 0,0083 mol) in einer Mischung aus Acetonitril (45 ml), Isopropylalkohol (15 ml), Wasser (30 ml) wurde Natriumbicarbonat (0,837 g, 0,00996 mol) zugefügt. Die resultierende Mischung wurde für 45 Minuten auf 78°C erwärmt. Die resultierende Mischung wurde bei reduziertem Druck zum Erhalt eines Schaums konzentriert. Der Schaum wurde mit 2 % Methanol in Dichlormethan pulverisiert und ergab 4,5 g eines Feststoffs. Der Feststoff wurde in Wasser (150 ml) gelöst, eine Mi-

schung aus 4 % Methanol in Chloroform (100 ml) wurde dann zugefügt, und es wurde mit 3 M Salzsäure (3 ml) angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit 4 % Methanol in Chloroform (2×100 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden in Wasser (1×100 ml) gewaschen und bei reduziertem Druck auf ein konstantes Gewicht konzentriert, um 3,6 g eines Schaums zu ergeben. Der Schaum wurde in Glycolether (100 ml) gelöst und 0,2 N Natriumhydroxid (7,45 ml) wurden zugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert und mit Ether (50 ml) pulverisiert, um 2,45 g eines Feststoffs nach dem Trocknen zu ergeben. Der Feststoff wurde in heißem Dichlormethan gelöst, heiß-gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um 1,8 g (43 % der Titelverbindung zu ergeben).

^1H NMR (300 MHz) δ 9,15 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,45-7,25 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 5,05 (q, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).



Reaktionsschema 37

Methyl-2,2-dimethyl-3-(4-tolylsulfonyloxy)propionat (Intermediate A35)

[0197] Eine Mischung aus Methyl-2,2-dimethyl-3-hydroxypropionat (100 g, 0,76 mol), 4-Toluolsulfonylchlorid (151 g, 0,80 mol), 4-Dimethylaminopyridin (4,6 g, 0,038 mol) und Pyridin (200 ml) wurde 20 Stunden gerührt und dann mit 200 ml Toluol verdünnt, 30 Minuten gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck auf 250 ml konzentriert, mit 100 ml Toluol verdünnt, gefiltert und konzentriert. Der Rest wurde in 200 ml Hexanen suspendiert und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt, um die Titelverbindung, das gewünschte Produkt (235 g, 100 %), kontaminiert durch eine Spur von 4-Toluolsulfonylchlorid zu ergeben.

Methyl-2,2-dimethyl-3-phenoxypropionat (Intermediat A36)

[0198] Eine Mischung aus Methyl-2,2-dimethyl-3-(4-toluolsulfonyloxy)propionat (Intermediat A35, 80 g, 0,28 mol), Phenol (28 g, 0,028 mol), Kaliumcarbonat (58 g, 0,42 mol) und 250 ml N,N-Dimethylacetamid wurde ge- röhrt und im Rückfluss 4 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und in Wasser gegossen. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und bei reduziertem Druck kon- zentriert. Der Rest wurde in Hexanen gelöst und mit Wasser, mit 1 M Natriumhydroxid und einem zweiten Teil Wasser gewaschen. Die konzentrierte Lösung wurde bei 15 Torr (34-37°C) destilliert, um 25 g (42 %) Me- thyl-2,2-dimethyl-3-phenoxypropionat zu ergeben.

3-(4-Chlorsulfonyl-phenoxy)-2,2-dimethylpropionsäuremethylester (Intermediat A37)

[0199] Methyl-2,2-dimethyl-3-phenoxypropionat (Intermediat A36, 36 g, 0,17 mol) wurde tröpfchenweise über 60 Minuten zu schnell gerührter Chlorsulfonsäure zugefügt, die bei -5°C gehalten wurde. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, zusätzliche 90 Minuten gerührt und in eine gekühlte, schnell gerührte Mischung aus Dichlormethan (250 ml) und Methanol (30 ml) gegossen. Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt, wäh- rend gekühlt wurde und dann 60 Minuten bei Raumtemperatur. Dies wurde dann mit etlichen Teilen Eis-Wasser gewaschen. Die kombinierten wässrigen Schichten wurden mit einem kleinen Teil Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck abdestilliert und der Rest mit Hexanen gerührt und durch Filtration gesammelt, um 19 g (36 %) der Titelverbindung, Sulfonylchlorid, zu er- geben.

3-[4-(4-Methoxy-2-nitro-phenylsulfamoyl)-phenoxy]-2,2-dimethylpropionsäuremethylester (Intermediat A38)

[0200] Die Chlorsulfonylverbindung (Intermediat A37, 18,4 g, 0,06 mol), 3-Methoxy-2-nitroanilin (8,4 g, 0,05 mol) und Pyridin (500 ml) wurden vermischt und über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert und der Rest zwischen 1,5 M Salzsäure (300 ml) und Ethylacetat (300 ml) geteilt. Die wässrige Schicht wurde getrennt und mit Ethylacetat (2 x 150 ml) extra- htiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Sole (2 x 150 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um einen orangefarbenen ölichen Rest zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, Hexan zu 35 % Ethylacetat in Hexan) gerei- nigt, um 20,8 g (95 %) der Titelverbindung, Nitrosulfonamid, als cremiges Öl zu ergeben.

3-[4-(2-Amino-4-methoxy-phenylsulfamoyl)-phenoxy]-2,2-dimethylpropionsäuremethylester (Intermediat A39)

[0201] Eine Lösung aus Nitrosulfonamid (Intermediat A38, 20,6 g, 0,047 mol) in Ethylacetat (300 ml) wurde 15 Minuten mit Raney-Nickel (1,5 g) gerührt, durch ein Celite-Polster gefiltert und über Platin(IV)-oxid (0,5 g) über Nacht hydriert. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Glasfaserfilterpapier filtriert und bei reduziertem Druck konzentriert, um 16,3 g (85 %) der Titelverbindung, Amin als Schaum zu ergeben.

3-[4-(2-Mercapto-5-methoxy-benzimidazol-1-sulfonyl)-phenoxy]-2,2-dimethylpropionsäuremethylester (Inter- mediat A40)

[0202] Zu einer Lösung aus 3-[4-(2-Mercapto-5-methoxy-benzimidazol-1-sulfonyl)-phenoxy]-2,2-dime- thyl-propionsäuremethylester (Intermediat A39, 16,1 g, 0,0395 mol) in Pyridin (200 ml) wurde 1,1'-Thiocarbo- nyldiimidazol (10,56 g, 0,0592 mol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht geröhrt und dann wurden 2,5 l Wasser zugefügt. Nach 1-stündigem Rühren wurde der Feststoff gesammelt, mit 3 l Wasser gewaschen und getrocknet, um 16,5 g (93 %) der Titelverbindung, Benzimidazolthiol, als gelb- braunen Feststoff zu ergeben.

3-[4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethylsulfanyl)benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy]-2,2- dimethyl-propionsäuremethylester (Intermediat A41)

[0203] Zu einer Lösung aus Benzimidazolthiol (Intermediat A40, 16,2 g, 0,036 mol) in N,N-Dimethylformamid (150 ml) wurde Kaliumcarbonat (10,93 g, 0,079 mol) zugefügt. Festes 2-Chlormethyl-3,5-dimethyl-4-methoxy- pyridin-Hydrochlorid (8,39 g, 0,0378 mol) wurde dieser Mischung zugefügt. Nach 1 Stunde wurde eine Mi- schung von 800 ml 25%igem Isopropylalkohol in Dichlormethan der Reaktion zugefügt. Die Reaktion wurde dann mit 2 x 400 ml Wasser gewaschen. Die kombinierten wässrigen Schichten wurden mit 100 ml 25%igem Isopropylalkohol in Dichlormethan rückextrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 1 x 400

ml Sole gewaschen, über 20 g wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um ein Öl zu ergeben. Das Öl verfestigte sich beim Stehenlassen und wurde mit 25 % Ethylacetat in Hexan (200 ml) pulverisiert. Das Produkt, die Titelverbindung (Sulfid) wurde gesammelt und getrocknet (20,2 g (93 %)).

3-{4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethylsulfanyl)benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}-2,2-dimethylpropionsäure-Lithiumsalz (Intermediat A42)

[0204] Zu einer Lösung aus Sulfid (Intermediat A41, 9,58 g, 0,016 mol) in Glycolether (800 ml) wurde 1 N Natriumhydroxidlösung (240 ml) über 30 Minuten zugefügt. Nach 3,5 Stunden wurde Essigsäure (28,8 g) zugefügt, um einen pH von ungefähr 6,5 zu erhalten. Der meiste Glycolether wurde bei reduziertem Druck entfernt. 250 ml Wasser wurden im Rest zugefügt und die Mischung wurde mit 2 × 125 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 1 × 100 ml Wasser und mit 1 × 100 ml Sole gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert. Zu einer Lösung des Rests (10 g) in Dichlormethan wurde 0,5 M Lithiumhydroxidlösung (100 ml), gefolgt von der Zugabe von 100 ml Sole, zugefügt. Die resultierende Mischung wurde 30 Minuten gerührt und der Feststoff gesammelt, mit 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet, um 4,1 g (43 %) Lithiumsalz der Titelverbindung, Sulfid, zu ergeben.

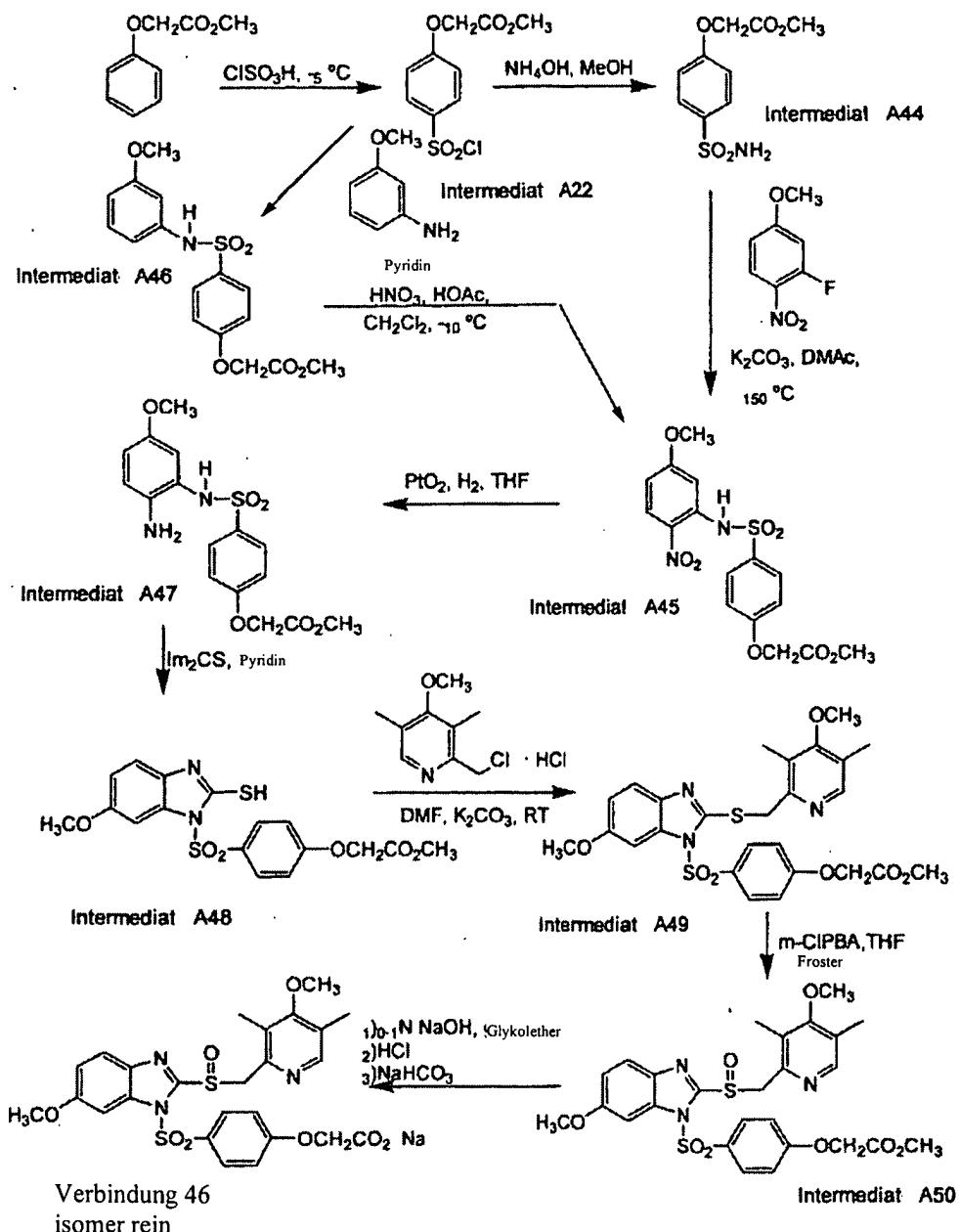
3-{4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}-2,2-dimethylpropionsäure (Intermediat A43)

[0205] Das Lithiumsalz des Sulfids (Intermediat A42, 4,02 g, 0,0068 mol) wurde in Tetrahydrofuran (250 ml) gelöst und 1 Stunde in einer Gefriertruhe gekühlt. 3-Chlorperoxybenzoësäure (5,03 g, 0,0204 mol) wurde zugefügt und die resultierende Mischung wurde zu der Gefriertruhe zurückgebracht und über Nacht gelagert. Die Reaktionsmischung wurde mit 600 ml Ethylacetat verdünnt, mit 5 % Natriummetabisulfit (3 × 150 ml), Wasser (2 × 150 ml), Sole (2 × 150 ml) gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um einen festen Rest zu ergeben. Der Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, Ethylacetat) zum Erhalt von 1,3 g (29 %) der Titelverbindung, Sulfoxid, als Schaum gereinigt.

3-{4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}-2,2-dimethylpropionsäure-Natriumsalz (Verbindung 45)

[0206] 1 N Natriumhydroxid (2 ml) wurde zu einer Lösung aus Sulfoxid (Intermediat A43, 1,2 g, 0,002 mol) in Glycolether (25 ml) zugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei reduziertem Druck zum Erhalt eines festen Rests konzentriert. Der feste Rest wurde mit Ethylacetat (25 ml) pulverisiert. Das Produkt wurde gesammelt und getrocknet, um 1,05 g (85 %) der Titelverbindung als gebrochen weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz) (DMSO-d₆) δ 8,1-7,9 (AB, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (3d, 3H), 5,1-4,8 (AB, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,1 (s, 6H).



Reaktionsschema 38

Verfahren 1 zur Herstellung von Nitrosulfonamid-Intermediat A45: (4-Sulfamoylphenoxy)-essigsäuremethylester (Intermediat A44):

[0207] In einen 2-Liter-Dreihalskolben, ausgerüstet mit einer mechanischen Rührvorrichtung und einem Thermometer wurde Sulfonylchlorid (Intermediat A22, 68,77 g, 0,26 mol) in Methanol (650 ml) platziert und auf 30°C erwärmt, um eine Lösung zu erhalten. Zu dieser Lösung wurde methanolischer Ammoniak (159 ml von 4,9 M) zugefügt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann 4 Stunden in einem Kühlschrank gelagert. Der Feststoff wurde gesammelt, mit Methanol (100 ml), Hexan (300 ml) gewaschen und getrocknet, um 55 g (86 %) der Titelverbindung, Sulfonamid, als weißen Feststoff zu ergeben.

3-Fluor-4-nitroanisol

[0208] Eine Lösung aus 3-Fluor-4-nitrophenol (75 g, 0,48 mol) in Aceton (700 ml) wurde in einem Eisswasserbad gekühlt. 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (145 g, 0,96 mol) wurde dann über ca. 5 Minuten zugefügt. Schließlich wurde Iodmethan (135 g, 0,96 mol) über 10 Minuten zugefügt. Die Mischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zusätzlich wurden 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (73 g, 0,48 mol) und Iodmethan (68 g, 0,48 mol) zugefügt und die Mischung auf 50°C für 1 Stunde erwärmt. Nach Entfernen des Feststoffs durch Filtration wurde das konzentrierte Filtrat mit Ethylacetat und 1 M Salzsäure vermischt. Die organi-

sche Schicht wurde mit zusätzlicher Salzsäure und wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, konzentriert und in 1 % Ethylacetat in Hexanen gerührt. Der resultierende Feststoff wurde gesammelt und getrocknet, um 72 g (88 %) der Titelverbindung zu ergeben.

[4-(5-Methoxy-2-nitrophenylsulfamoyl)-phenoxy]-essigsäuremethylester (Intermediat A45)

[0209] Sulfonamid (Intermediat A44, 44,6 g, 0,18 mol), Kaliumcarbonat (41,4 g, 0,3 mol), 3-Fluor-4-nitroanilin (25,65 g, 0,15 mol) und N,N-Dimethylacetamid (250 ml) wurden 2,5 Stunden im Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung aus 800 g zerkleinertem Eis und 400 ml Wasser gegossen. Die resultierende Mischung wurde mit 3 × 500 ml Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 1 × 200 ml Sole gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um ein Öl zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, Hexan zu 50 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um 9,4 g (16 %) der Titelverbindung, Nitrosulfonamid, als gelben Feststoff zu ergeben.

Verfahren 2 zur Herstellung von Nitrosulfonamid-Intermediat A45: [4-(3-Methoxyphenylsulfamoyl)-phenoxy]-essigsäuremethylester (Intermediat A46)

[0210] Festes Sulfonylchlorid (Intermediat A22, 29,1 g, 0,11 mol) in etlichen Teilen wurde zu einer Lösung aus m-Anisidin (12,3 g, 0,1 mol) in 250 ml Pyridin zugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine kalte Lösung von 1 l 3 M Salzsäure gegossen und 30 Minuten gerührt. Der rosa Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 33 g (94 %) des Sulfonamids zu ergeben.

[4-(5-Methoxy-2-nitrophenylsulfamoyl)-phenoxy]-essigsäuremethylester (Intermediat A45)

[0211] Eine kalte Mischung aus Salpetersäure (90 ml, 70 %) und Essigsäure (140 ml) wurde zu einer Lösung von Sulfonamid (Intermediat A46, 31,59 g, 0,09 mol) in Dichlormethan (750 ml) bei –10°C über 15 Minuten zugefügt. Nach 3,5 Stunden wurde 1 Liter Wasser zur Reaktionsmischung zugefügt. Die organische Schicht wurde getrennt, mit 1 × 300 ml Wasser, 1 × 300 ml gesättigtem Natriumbicarbonat, 1 × 300 ml Sole gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um 40 g eines dunkelbraunen Öls zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 30 % Ethylacetat in Hexan zu Ethylacetat) gereinigt, um 19,2 g eines Rests zu ergeben, der nach Pulverisierung mit Ethylacetat 7,5 g (21 %) der Titelverbindung, Nitrosulfonamid, ergab.

[4-(2-Amino-5-methoxyphenylsulfamoyl)-phenoxy]-essigsäuremethylester (Intermediat A47)

[0212] Eine Lösung von Nitrosulfonamid (Intermediat A45, 17,5 g, 0,0044 mol) in Tetrahydrofuran (700 ml) wurde mit Raney-Nickel (2 g) 15 Minuten behandelt, durch ein Celitepolster gefiltert und über Platin(IV)-oxid (1,5 g) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Glasfasernetzfilterpapier gefiltert und unter reduziertem Druck konzentriert, um 16,2 g (100 %) der Titelverbindung, Amin, als gelbrauen Feststoff zu ergeben.

[4-(2-Mercapto-6-methoxy-benzimidazol-1-sulfonyl)-phenoxy]-essigsäuremethylester (Intermediat A48)

[0213] Amin (Intermediat A47, 16 g, 0,0437 mol) wurde in 200 ml Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung wurde 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (11,68 g, 0,0655 mol) zugefügt, und es wurde über Nacht unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 400 ml Wasser zugefügt, und es wurde 1 Stunde gerührt. Der resultierende Feststoff wurde gesammelt, mit 600 ml Wasser gewaschen und getrocknet, um 16,9 g (95 %) der Titelverbindung, Benzimidazolthiol, zu ergeben.

{4-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethylsulfanyl)benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}-essigsäuremethylester (Intermediat A49)

[0214] Wasserfreies Kaliumcarbonat (12,45 g, 0,09 mol) wurde mit Mörser und Stößel gemahlen und einer Lösung von Thiol (Intermediat A48, 16,7 g, 0,041 mol) in N,N-Dimethylformamid (275 ml), 2-Chlormethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridin-Hydrochlorid (9,56 g, 0,043 mol) zugefügt. Nach 1 Stunde wurde Wasser (1 l) zugefügt und es wurde für zusätzliche 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde gesammelt, mit 1 l Wasser gewaschen und getrocknet, um 20,3 g (89 %) der Titelverbindung, Sulfid, zu ergeben.

{4-[6-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)benzimidazol-1-sulfonyl]-phenoxy}-essigsäuremethylester (Intermediat A50)

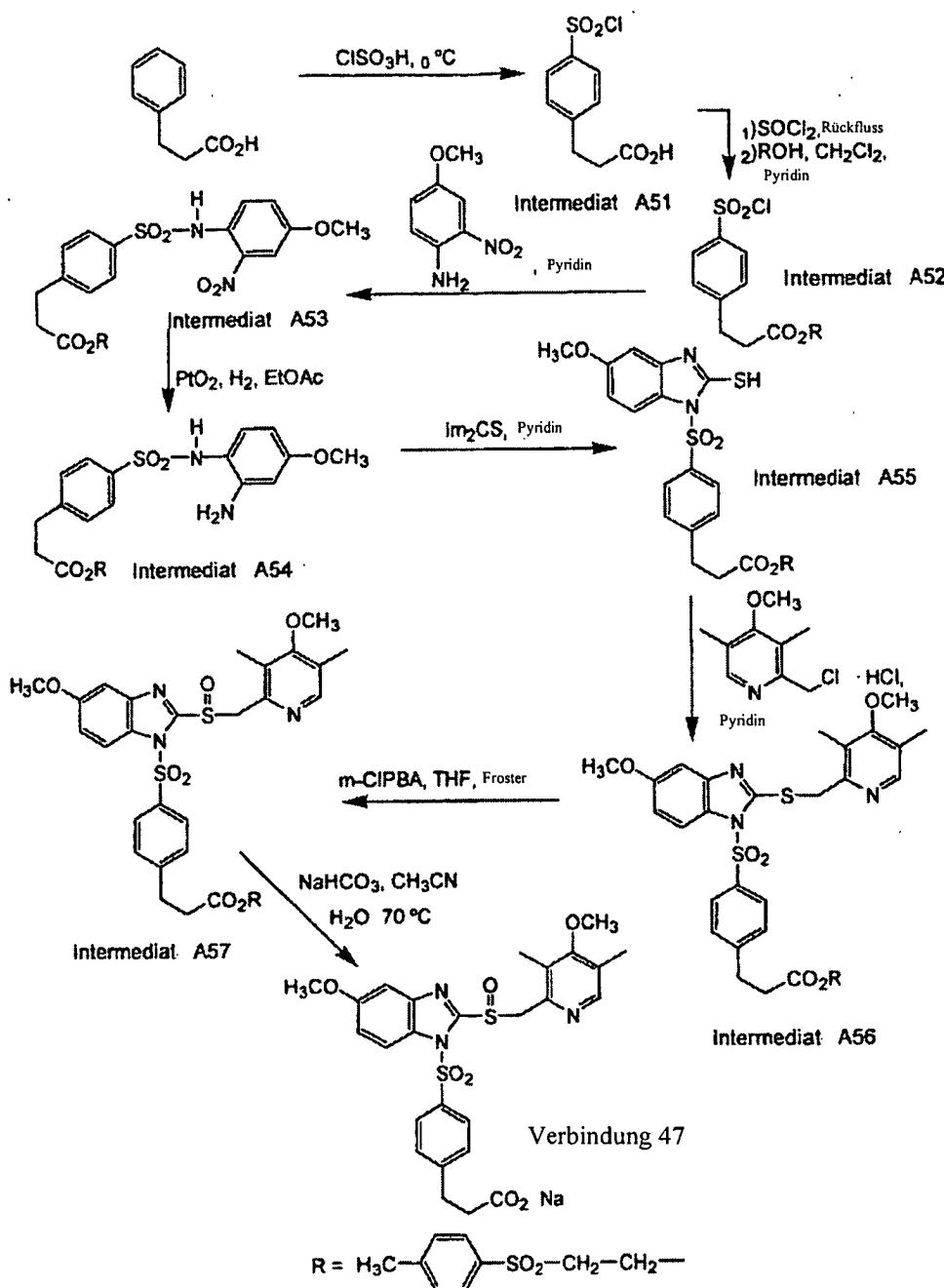
[0215] Sulfid (Intermediat A49, 20,05 g, 0,036 mol) wurde in Tetrahydrofuran (350 ml) gelöst und 1 Stunde in einer Gefriertruhe gelagert. Folgend auf die Zugabe einer kalten Lösung von m-Chlorperoxybenzoësäure (11,6 g 70 %, 0,047 mol) in Tetrahydrofuran (150 ml) wurde die Reaktionsmischung zu der Gefriertruhe zurückgebracht und über Nacht gelagert. Die Reaktionsmischung wurde mit 750 ml Ethylacetat verdünnt, mit 2 × 200 ml 5 % Natriummetabisulfit gewaschen, mit 2 × 200 ml gesättigtem Natriumbicarbonat und Sole (2 × 200 ml) gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, Hexan zu Ethylacetat) gereinigt, um 14,5 g eines Schaums zu ergeben. Der Schaum wurde mit 35 % Ethylacetat in Hexan pulverisiert und ergab 13 g (63 %) der Titelverbindung, Sulfoxid als weißen Feststoff.

2-{4-[(6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl))methyl]sulfinyl]benzimidazolyl)sulfonyl]phenoxy}-essigsäure-Natriumsalz (Verbindung 40)

[0216] Eine Lösung aus 0,1 N Natriumhydroxid (2 ml) wurde zu einer Lösung aus Sulfoxid (Intermediat A50, 11,46 g, 0,02 mol) in Glycolether (750 ml) zugefügt. Die resultierende Mischung wurde mit 2 × 400 ml Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser-Sole, 1:1 (200 ml) rückextrahiert. Die kombinierten wässrigen Schichten wurden mit 20 ml 3 M Salzsäure angesäuert. Nach Zugabe von 200 ml Sole wurde die resultierende Lösung mit 5 × 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um einen festen Rest zu ergeben. Der feste Rest wurde mit 100 ml Ethylacetat pulverisiert. Das Produkt wurde gesammelt und getrocknet, um 4,5 g (40 %) 2-{4-[(6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl))methyl]sulfinyl]benzimidazolyl)sulfonyl]phenoxy}-essigsäure (Sulfoxidsäure) zu ergeben.

[0217] Zu einer Suspension der Sulfoxidsäure (4,47 g, 0,008 mol) in Glycolether (75 ml) wurde eine Lösung aus Natriumbicarbonat (0,672 g, 0,008 mol) in Wasser (50 ml) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit 4 × 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 2 × 25 ml Wasser rückextrahiert. Die kombinierten wässrigen Schichten wurden lyophilisiert, um 4,1 g (88 %) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz) (D₂O) δ 7,65 (t, 3H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,7 (m, 3H), 4,7-4,5, (AB, 2H), 4,65 (Wasser der Kristallisation), 4,15 (s, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).



Reaktionsschema 39

3-[4-Chlorsulfonylphenyl]propionsäure (Intermediat A51)

[0218] Feste 3-Phenylpropionsäure (45 g, 0,3 mol) wurde in Teilen zu Chlorsulfinsäure (174,75 g, 100 ml, 1,5 mol) bei -5 bis 0°C über 45 Minuten zugefügt. Nach 1 Stunde wurde die Reaktionsmischung in kräftig gerührtes zerkleinertes Eis (500 g) gegossen. Nach 30 Minuten wurde der weiße Feststoff gesammelt, mit 1,5 l Wasser gewaschen und getrocknet, um 12 g der beiden Isomere zu ergeben. Das gewünschte Isomer wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 50 % Ethylacetat in Hexan zu 1 % Methanol in Ethylacetat) getrennt, um 9 g (12 %) der Titelverbindung zu ergeben.

3-(4-Chlorsulfonylphenyl)-propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat A52)

[0219] Eine Mischung aus 3-[4-(Chlorsulfonyl)phenyl]propionsäure (Intermediat A51, 8,2 g, 0,033 mol) und Thionylchlorid (23,56 g, 0,198 mol) wurde 1 Stunde im Rückfluss erwärmt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde bei atmosphärischem Druck abdestilliert und schließlich bei reduziertem Druck, um 9 g Säurechlorid als Öl zu ergeben. Zu einer Mischung aus Säurechlorid (9 g) und 2-(p-Tolylsulfonyl)ethanol (6,28 g, 0,0313 mol) in Dichlormethan (25 ml) wurde Triethylamin (3,33 g, 0,033 mol) bei Raumtemperatur zugefügt. Die DC (Ethyl-

cetat) zeigte, dass die Reaktion nach 1 Stunde vollständig war. Die Reaktionsmischung wurde mit 2×50 ml Wasser und 1×50 ml Sole gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um ein Öl zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, Hexan zu 50 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um 7,5 g (56 %) der Titelverbindung, Sulfonylchloridester, als weißen Feststoff zu ergeben.

3-[4-(4-Methoxy-2-nitrophenylsulfamoyl)-phenyl]-propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat A53)

[0220] Sulfonylchlorid (Intermediat A52, 7,75 g, 0,018 mol), 3-Methoxy-2-nitroanilin (3,02 g, 0,018 mol) und Pyridin (60 ml) wurden vermischt und über Nacht über Argon bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst, mit 2×75 ml 3 M Salzsäure und 1×100 ml Sole gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um ein rotes Öl zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 15 % Ethylacetat in Hexan zu Ethylacetat) gereinigt, um 7,7 g (76 %) der Titelverbindung, Nitrosulfonamid als viskoses rotes Öl zu ergeben.

3-[4-(2-Amino-4-methoxyphenylsulfamoyl)phenyl]propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat A54)

[0221] Eine Lösung des Nitrosulfonamids (Intermediat A53, 7,47, 0,0133 mol) in Ethylacetat (100 ml) wurde 15 Minuten mit 3 g Raney-Nickel gerührt, durch ein Celitepolster gefiltert und über Platin(IV)-oxid (0,25 g) über Nacht hydriert. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Glasfaserfilterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um 6,85 g (97 %) der Titelverbindung, Amin als hellgelben Schaum zu ergeben.

3-[4-(2-Mercapto-5-methoxybenzimidazol-1-sulfonyl)-phenyl]-propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat A55)

[0222] Zu einer Lösung des Amins (Intermediat A54, 6,7 g, 0,0126 mol) in Pyridin (100 ml) wurde 1,1'-Thiocarbonyldümidazol (3,37 g, 0,0189 mol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 150 ml Wasser verdünnt und mit Wasser (150 ml) mit 3:1-Dichlormethan/Isopropylalkohol (2×100 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 1×100 ml Sole gewaschen, durch 1PS-Filterpapier filtriert und bei reduziertem Druck konzentriert, um 8 g eines viskosen Öls zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 20 % Ethylacetat in Hexan zu 75 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um 5,8 g (80 %) der Titelverbindung, Benzimidazolthiol als hellgelben Schaum zu ergeben.

3-[4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethylsulfanyl)benzimidazol-1-sulfonyl]-phenyl]-propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)ethylester (Intermediat A56)

[0223] Wasserfreies Kaliumcarbonat (3,04 g, 0,022 mol) wurde mit Mörser und Stößel gemahlen und zu einer Lösung des Thiols (Intermediat A55, 5,74 g, 0,01 mol) in N,N-Dimethylformamid (50 ml) zugefügt. 2-Chlormethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridin-Hydrochlorid (2,33 g, 0,0105 mol) wurde zugefügt. Nach 2 Stunden wurden 100 ml 25%iger Isopropylalkohol in Dichlormethan der Reaktionsmischung zugefügt. Die Reaktion wurde dann mit 2×50 ml Wasser und 1×50 ml Sole gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um ein hellbraunes Öl zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 20 % Ethylacetat in Hexan zu 75 % Ethylacetat) gereinigt, um 6,47 g (100 %) der Titelverbindung, Sulfid als Schaum zu ergeben.

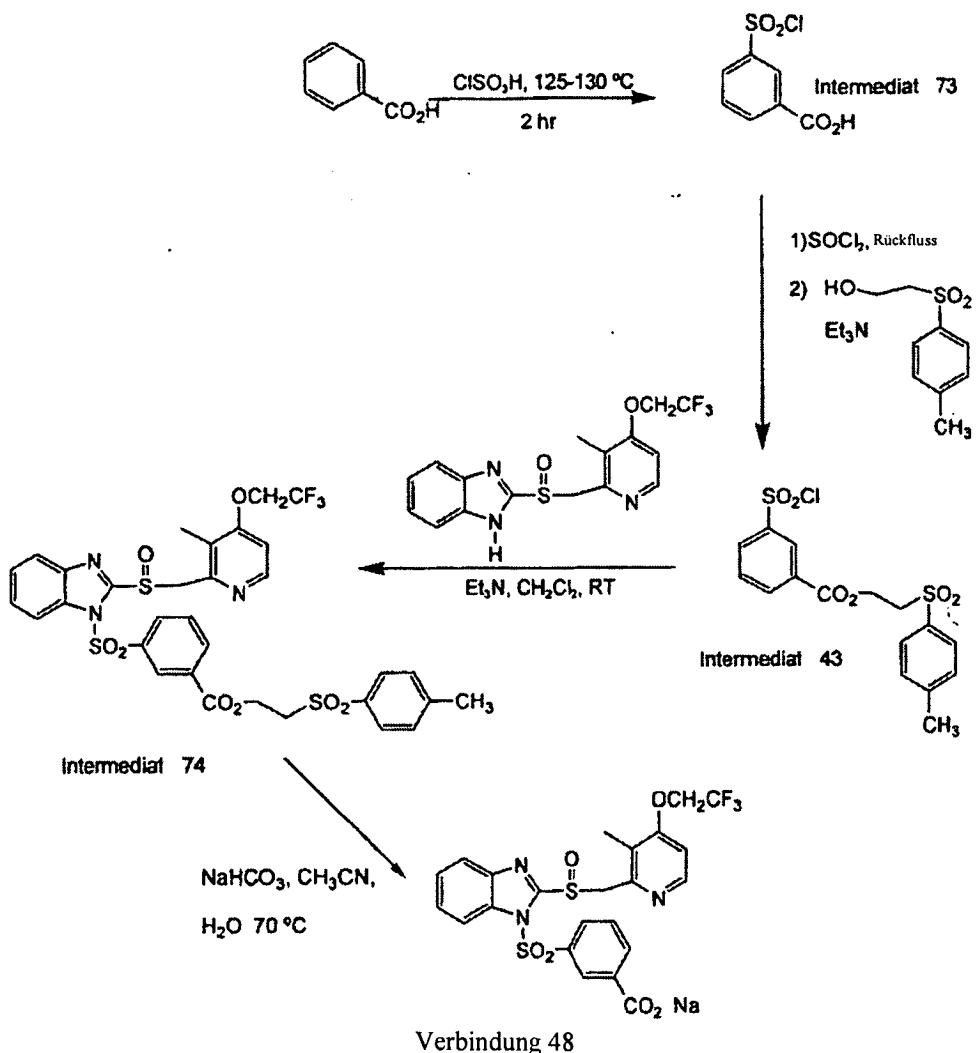
3-[4-[5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethansulfinyl)benzimidazol-1-sulfonyl]-phenyl]-propionsäure-2-(toluol-4-sulfonyl)-ethylester (Intermediat A57)

[0224] Das Sulfid (Intermediat A56, 6,47 g, 0,01 mol) wurde in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und 1 Stunde in einer Gefriertruhe gelagert. Folgend auf die Zugabe einer kalten Lösung von m-Chlorperoxybenzoësäure (3,08 g von 70 %, 0,0125 mol) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde die Reaktionsmischung in die Gefriertruhe zurückgebracht und über Nacht gelagert. Die Reaktionsmischung wurde dann mit 250 ml Ethylacetat verdünnt und mit 5 % Natriummetabisulfit (2×100 ml), gesättigtem Natriumbicarbonat (2×100 ml) und Sole (1×100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 25 % Ethylacetat in Hexan zu 1 % Methanol in Ethylacetat) gereinigt, um 3,8 g (57 %) der Titelverbindung, Sulfoxid als weißen Schaum zu ergeben.

3-{4-[(5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-(2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazolyl)sulfonyl]phenyl}propi
onsäure-Natriumsalz (Verbindung 47)

[0225] Zu einer Lösung von Sulfoxid (Intermediat A57, 3,71 g, 0,005 mol) in Acetonitril (30 ml), Isopropylalkohol (10 ml), Wasser (20 ml) wurde Natriumbicarbonat (0,5 g, 0,006 mol) zugefügt. Die resultierende Lösung wurde 60 Minuten auf 78°C erwärmt. Die resultierende Mischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert, um einen glasartigen Feststoff zu ergeben. Das Produkt wurde in 2 % Methanol in Dichlormethan (75 ml) gelöst, zur Entfernung von unlöslichem Material gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um 34,5 g eines gelbbraunen Schaums zu ergeben. Dieser Schaum wurde in 25 ml Wasser gelöst und mit 2 × 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wurde bei reduziertem Druck konzentriert, um 1,35 g (54 %) der Titelverbindung als gelbbraunen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz) (D₂O) δ 7,75-7,5 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 6,9-6,75 (m, 2H), 4,8-4,6 (dd, 2H), 4,7 (s, Wasser der Kristallisation), 3,6 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,2 (t, 2H), 1,9 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).



Reaktionsschema 40

3-(Chlorsulfonyl)benzoësäure (Intermediat 73)

[0226] Feste Benzoësäure (50 g, 0,41 mol) in Teilen wurde zu Chlorsulfonsäure (348,7 g, 200 ml, 3 mol) bei Raumtemperatur zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden auf 125-130°C erwärmt und dann in kräftig gerührtes zerkleinertes Eis (1000 g) gegossen. Nach 30 Minuten wurde der weiße Feststoff gesammelt, mit 1 l Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, um 72,5 g (80 %) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃; d₄-MeOH 4:1, 60 MHz) δ 5,0 (s, 1H), 8,0-9,1 (m, 4H).

2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]ethyl-3-(chlorsulfonyl)benzoat (Intermediat 43)

[0227] Eine Mischung aus 3-(Chlorsulfonyl)benzoësäure (Intermediat 73, 5,51 g, 0,025 mol) und Thionylchlo-

rid (17,85 g, 11 ml, 0,15 mol) wurde 1 Stunde im Rückfluss erwärmt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde bei atmosphärischem Druck abdestilliert und schließlich bei reduziertem Druck, um das rohe Säurechlorid zu ergeben. Zu einer Mischung des rohen Säurechlorids und 2-(p-Tolylsulfonyl)ethanol (4,8 g, 0,024 mol) in Dichlormethan (50 ml) wurde Triethylamin (2,52 g, 0,025 mol) bei Raumtemperatur zugefügt. Die DC zeigte, dass die Reaktionsmischung nach 1 Stunde vollständig war. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 × 25 ml Wasser gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um 10 g eines viskosen Öls zu ergeben. Das Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 25 zu 50 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um 6,1 g (63 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMRT (CDCl₃, 60 MHz) δ 2,4 (s, 3H), 3,7 (t, 2H, J=6 Hz), 4,8 (t, 2H, J=6 Hz), 7,3-8,6 (m, 8H)

2-[(4-Methylphenyl)sulfanyl]ethyl-3-{{2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-(2-pyridyl)methyl}sulfinyl)benzimidazolyl}-sulfonyl}benzoat (Intermediat 74)

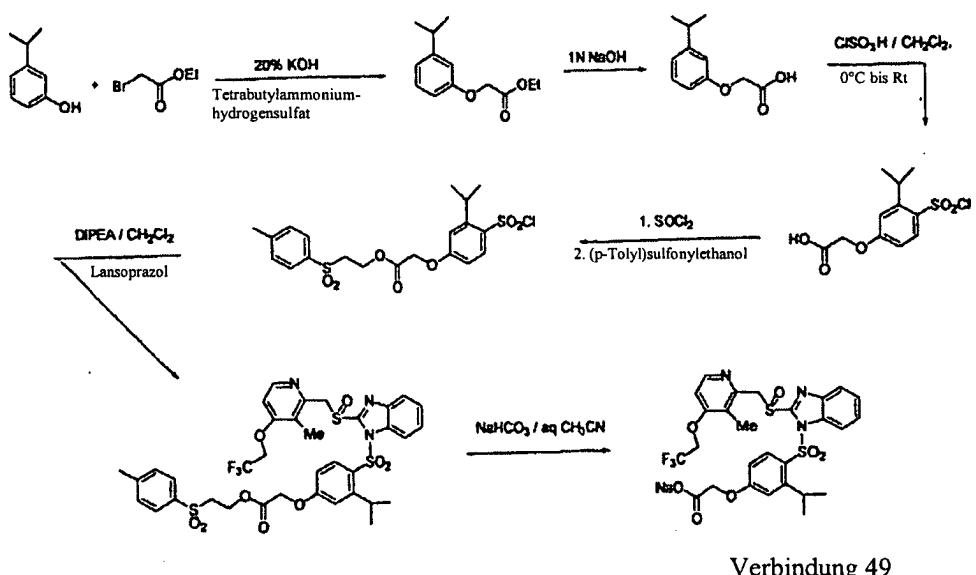
[0228] Zu einer Suspension LANSOPRAZOLE (4,62 g, 0,0125 mol) und 2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]ethyl-3-(chlorosulfonyl)benzoat (Intermediat 43, 6,04 g, 0,015 mol) in Dichlormethan (50 ml) wurde Triethylamin (3,03 g, 0,03 mol) zugefügt. Die resultierende Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 2 × 25 ml Wasser und 1 × 25 ml Sole gewaschen, durch 1PS-Filterpapier gefiltert und bei reduziertem Druck konzentriert, um 12 g eines gelben Schaums zu ergeben. Der Schaum wurde durch Flash-Chromatographie (Silikagel, Ethylacetat) gereinigt, um 8 g (87 %) der Titelverbindung als gelben Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz) δ 2,3 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,6 (t, 2H, J=6 Hz), 4,8-5,1 (Komplex, 6H), 6,7-8,7 (m, 13H).

3-{{2-({[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methyl}sulfinyl)benzimidazolyl}-sulfonyl}benzoësäure-Natriumchlorid (Verbindung 48)

[0229] Zu einer Lösung des Esters (Intermediat 74, 4,78 g, 0,0065 mol) in einer Mischung aus Acetonitril (30 ml), Isopropylalkohol (10 ml), Wasser (20 ml) wurde Natriumbicarbonat (0,655 g, 0,0078 mol) zugefügt. Nach 2-stündiger Erwärmung auf 70°C wurde die Reaktion bei reduziertem Druck konzentriert, um einen gelbbraunen Feststoff zu ergeben. 50 ml Ethylacetat wurde diesem gelbbraunen Feststoff zugefügt, und es wurde 15 Minuten gerührt. Die resultierende Mischung wurde gefiltert, um unlösliches Material zu entfernen, und das Filtrat wurde mit 2 × 10 ml Wasser extrahiert. Die kombinierten wässrigen Schichten wurden mit 1 × 10 ml Ethylacetat zurückgewaschen und bei reduziertem Druck konzentriert, um 2 g (53 %) der Titelverbindung als gelbbraunen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz) (DMSO-d₆) δ 8,6 (s, 1H), 8,3-7,4 (m, 8H), 7,0 (d, 1H), 5,2 (d, 2H), 4,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H).



Reaktionsschema 41

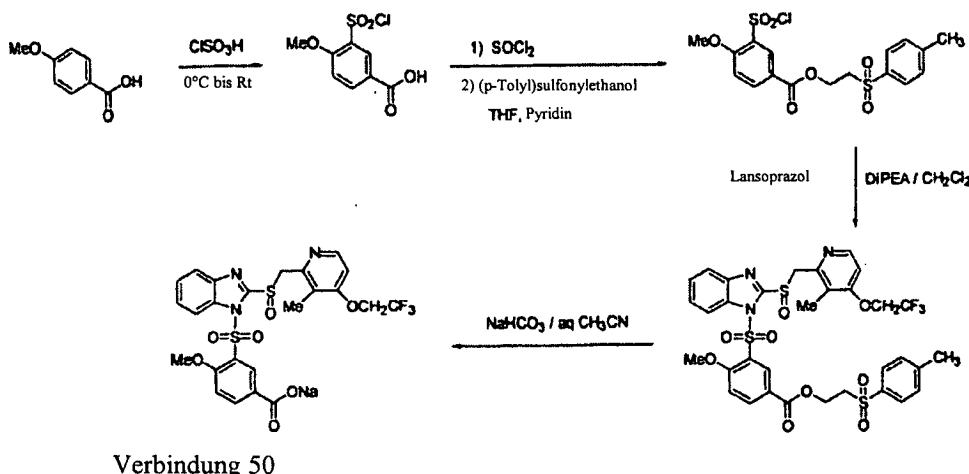
(3-Isopropyl-4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)essigsäure-Natriumsalz (Verbindung 49)

[0230] Verbindung 49 wurde wie in Reaktionsschema 41 dargestellt hergestellt.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,1 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,9 (m,

4H), 4,4 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 1,0 (s, 3H).

Massenspektrum (negatives Ion) m/z für $C_{27}H_{25}F_3N_3NaO_7S_2$:
berechnet: 647,62, gefunden: 624 (M^+ minus Na)



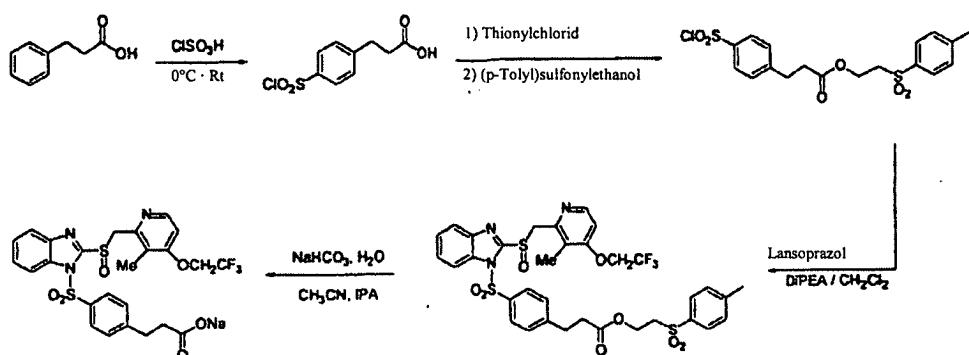
Reaktionsschema 42

4-Methoxy-3-{2-(3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridia-2-ylmethaneulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-beazoësäure-Natriumsalz (Verbindung 50)

[0231] Verbindung 50 wurde wie in Reaktionsschema 42 dargestellt hergestellt.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8,7 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,8 (m, 4H), 3,75 (m, 3H), 2,2 (s, 3H).

Massenspektrum (negatives Ion) m/z für $C_{24}H_{19}F_3N_3NaO_7S_2$:
berechnet: 605; gefunden: 582 (M^+ minus Na).



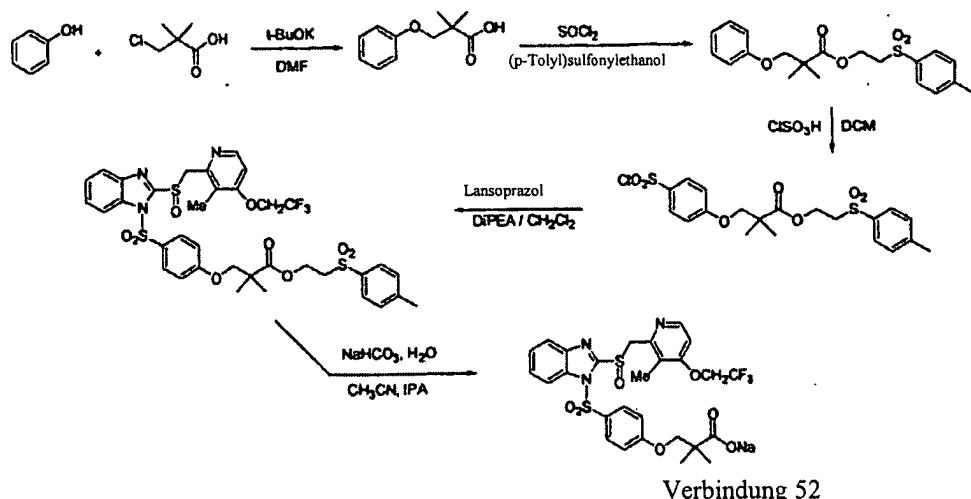
Reaktionsschema 43

3-(4-{2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-ylmethaneulfinyl]benzimidazol-1-sulfonyl}-phenyl)propionsäure-Natriumsalz (Verbindung 51)

[0232] Verbindung 51 wurde wie in Reaktionsschema 43 dargestellt hergestellt.

1H -NMR (DMSO- D_6) δ 7,8 (m, 4H), 7,5 (m, 4H), 7,0 (m, 4H), 5,0 (m, 4H), 1,8-2,8 (m, 7H).

Massenspektrum (negatives Ion) m/z für $C_{25}H_{21}F_3N_3NaO_6S_2$:
berechnet: 623; gefunden: 580 (M^+ minus Na).



Reaktionsschema 44

2,2-Dimethyl-3-(4-{2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-2-ylmethansulfinyl]-benzimidazol-1-sulfonyl}-phenoxy)-propionsäure-Natriumsalz (Verbindung 52)

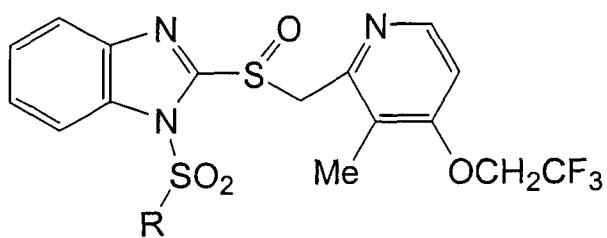
[0233] Verbindung 52 wurde wie in Reaktionsschema 44 dargestellt hergestellt.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,2 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 5,0 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,2 (m, 6H).

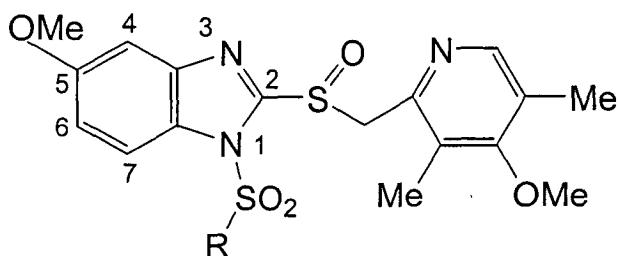
Massenspektrum (neutrales Ion) m/z für C₂₇H₂₅F₃N₃NaO₇S₂:
berechnet: 647,62; gefunden: 648 (M⁺), 625 (M⁺ minus Na).

Patentansprüche

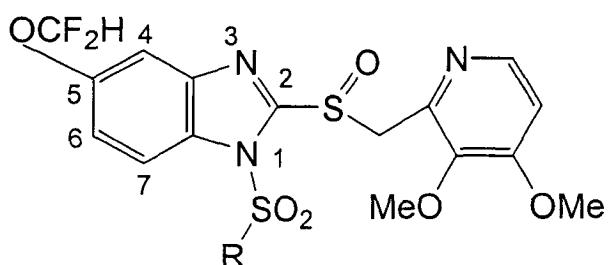
1. Verbindung gemäß Formel 1, Formel 2, Formel 3 oder Formel 4:



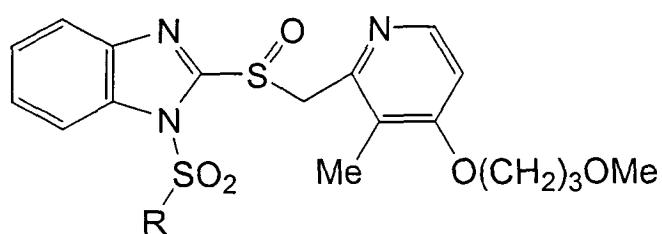
Formel 1



Formel 2

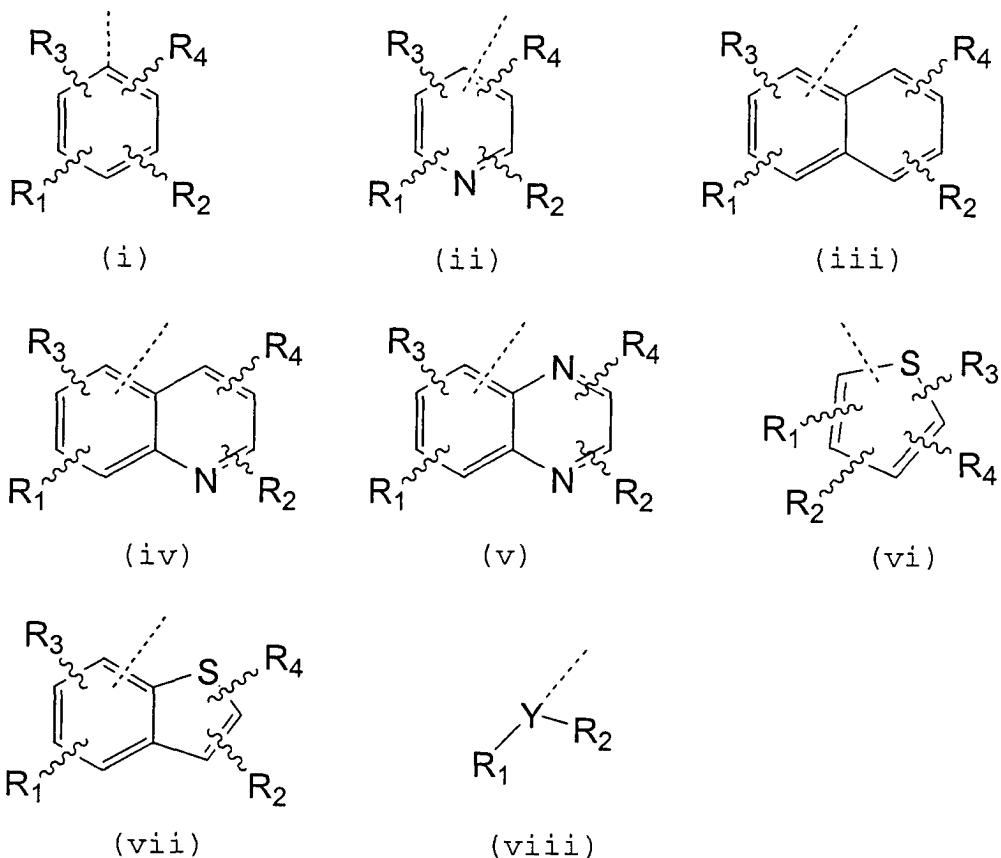


Formel 3



Formel 4

oder Isomere der Verbindungen der Formeln 2 und 3, worin die OCH₃- bzw. die HF₂CO-Gruppen mit der Position 6 des Benzimidazolrings verbunden sind, und
 worin R steht für die Gruppen ausgewählt aus den Formeln (i) bis (viii); die gestrichelte Linie die Bindung repräsentiert, welche die R-Gruppe mit der SO₂-Gruppe verknüpft,



Y eine geradkettige oder verzweigtkettige disubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffen ist oder Y gleich N ist;

R_1 und R_2 sind unabhängig voneinander H, eine geradkettige oder verzweigtkettige di- oder trisubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffen einschließlich ein oder zwei R_5 -Gruppen, oder ein geradkettiges oder verzweigtkettiges gesättigtes Kohlenwasserstoffgerüst mit nicht mehr als 12 Kohlenstoffen einschließlich ein oder zwei R_5 -Gruppen, sowie gegebenenfalls ferner enthaltend eine bis drei X-Gruppen, wobei X unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -O-, -S-, -NR₆-, -NHCO-, -CONH-, -CONHCO-, -COO-, -OCO-, sowie einer disubstituierten Phenylgruppe, die gegebenenfalls mit einem oder zwei Halogenatomen oder mit einer oder zwei R_3 -Gruppen substituiert sein kann; oder die R_5 -Gruppe direkt am aromatischen oder heteroaromatischen Ring angebunden ist, ohne eine dazwischenliegende R_1 - oder R_2 -Gruppe, oder an die Y-Gruppe der Formel (i) bis (viii) angebunden ist:

R₃ und R₄ sind unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, Fluoralkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, O-Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, O-Fluoralkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, S-Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, S-Fluoralkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen;

R_5 ist unabhängig H , $COOH$ oder ein Tetrazolrest;

R_6 ist H oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen;

unter den Voraussetzungen, dass

mindestens eine der R_1 - und R_2 -Gruppen nicht H ist, und mindestens ein R_5 nicht H ist und nicht mehr als zwei R_5 -Gruppen COOH oder Tetrazol sind, wobei die Verbindung mindestens eine jedoch nicht mehr als zwei COOH- oder Tetrazolgruppen umfasst;

wenn Y gleich $-N$ ist, dann ist keine der R_1 - und R_2 -Gruppen H ;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung.

2. Verbindung nach Anspruch 1, welche eine Struktur gemäß Formel 1 aufweist.
 3. Verbindung nach Anspruch 1, welche die Struktur gemäß Formel 2 aufweist.
 4. Verbindung nach Anspruch 1, welche die Struktur gemäß Formel 3 aufweist.
 5. Verbindung nach Anspruch 1, welche die Struktur gemäß Formel 4 aufweist.
 6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_5 unabhängig ausgewählt ist aus H und COOH, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Formel mindestens eine X-Gruppe umfasst.

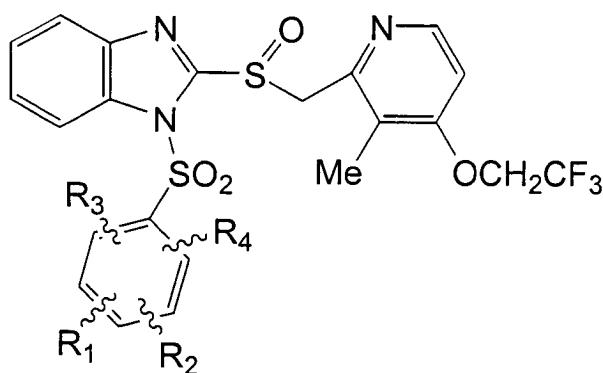
8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei mindestens ein x gleich 0 ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, wobei mindestens ein X gleich CONH ist.

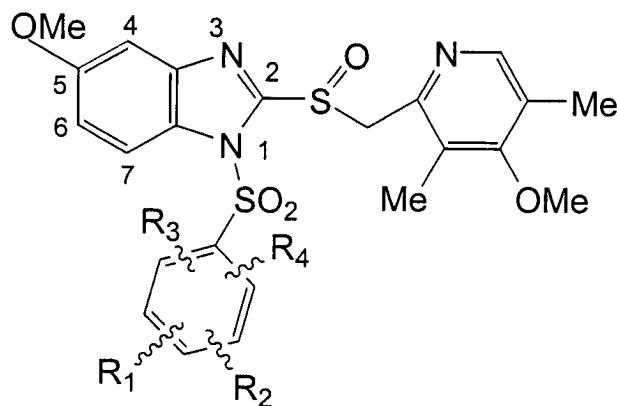
10. Verbindung nach Anspruch 1 mit zwei R₅-Gruppen, die für COOH stehen, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung.

11. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R durch die Formel (i) wiedergegeben wird.

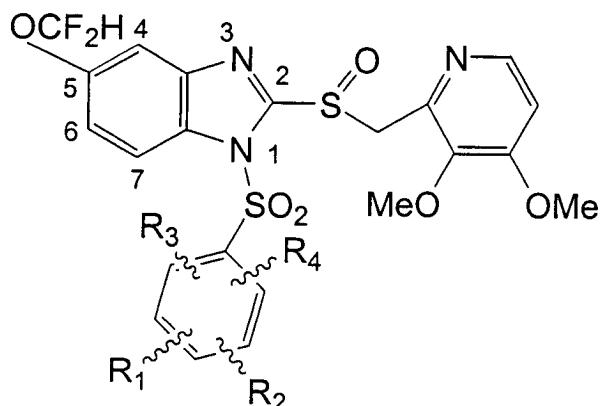
12. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Formel 1 durch die Struktur gemäß Formel 1a, Formel 2 durch die Struktur gemäß Formel 2a, Formel 3 durch die Struktur gemäß Formel 3a und Formel 4 durch die Struktur gemäß Formel 4a wiedergegeben wird,



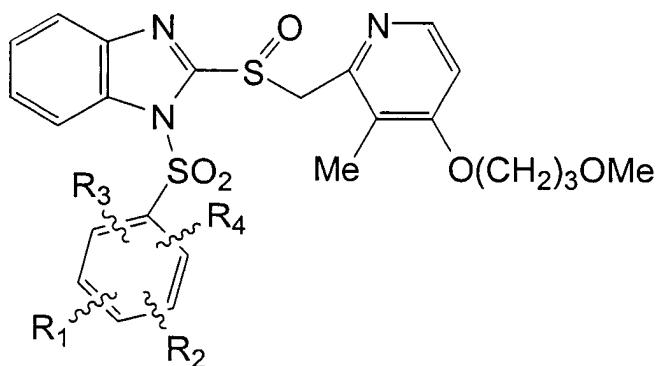
Formel 1a



Formel 2a



Formel 3a



Formel 4a

oder Isomere der Verbindungen der Formeln 2a und 3a, worin die OCH_3 - bzw. die HF_2CO -Gruppen mit der Position 6 des Benzimidazolrings verbunden sind,

R_1 und R_2 sind unabhängig voneinander H, eine geradkettige oder verzweigtkettige di- oder trisubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffen einschließlich ein oder zwei R_5 -Gruppen, oder ein geradkettiges oder verzweigtkettiges gesättigtes Kohlenwasserstoffgerüst mit nicht mehr als 12 Kohlenstoffen einschließlich ein oder zwei R_5 -Gruppen, sowie gegebenenfalls ferner enthaltend eine bis drei X-Gruppen, wobei X unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}_6-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, sowie einer disubstituierten Phenylgruppe, die gegebenenfalls mit einem oder zwei Halogenatomen oder mit einer oder zwei R_3 -Gruppen substituiert sein kann; oder die R_5 -Gruppe direkt am aromatischen Ring angebunden ist, ohne eine dazwischenliegende R_1 - oder R_2 -Gruppe;

R_5 ist unabhängig H oder COOH ;

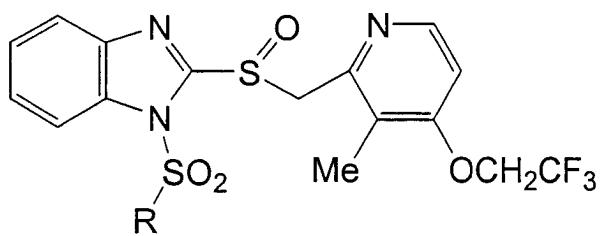
unter den Voraussetzungen, dass

mindestens eine der R_1 - und R_2 -Gruppen nicht H ist, und

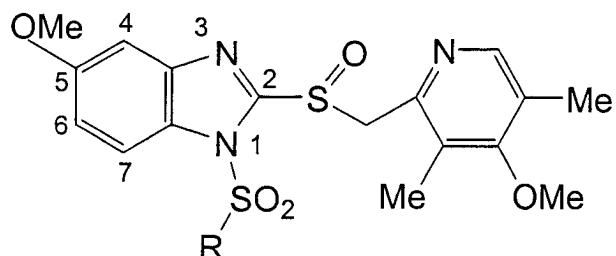
mindestens ein R_5 nicht H ist und nicht mehr als zwei R_5 -Gruppen COOH sind, wobei die Verbindung mindestens eine jedoch nicht mehr als zwei COOH -Gruppen umfasst;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung.

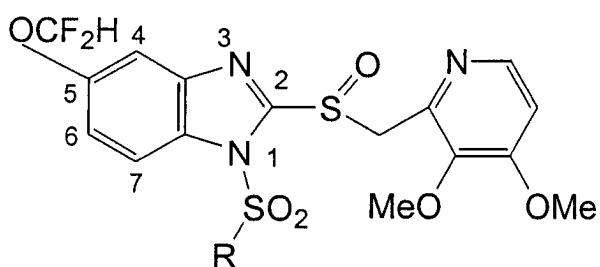
13. Verbindung nach Anspruch 12, welche die Formel 1a aufweist.
14. Verbindung nach Anspruch 12, welche die Formel 2a aufweist.
15. Verbindung nach Anspruch 14, wobei die CH_3O -Gruppe in der Position 5 des Benzimidazolrestes liegt.
16. Verbindung nach Anspruch 12, welche die Formel 3a aufweist.
17. Verbindung nach Anspruch 14, wobei die HF_2CO -Gruppe in der Position 5 des Benzimidazolrestes liegt.
18. Verbindung nach Anspruch 12, welche die Formel 4a aufweist.
19. Verbindung nach Anspruch 12, welche nur eine COOH -Gruppe aufweist, oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.
20. Verbindung nach Anspruch 12, welche nur zwei COOH -Gruppen aufweist, oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.
21. Verbindung nach Anspruch 12, wobei R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff sind und R_1 gleich OCH_2COOH verbunden mit der Position 4 auf dem Phenylring relativ zur Sulfonylgruppe ist, oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.
22. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Formel 1, Formel 2, Formel 3 oder Formel 4 ferner wie unten angegeben definiert sind:



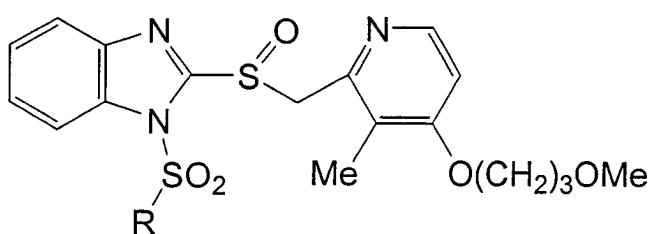
Formel 1



Formel 2

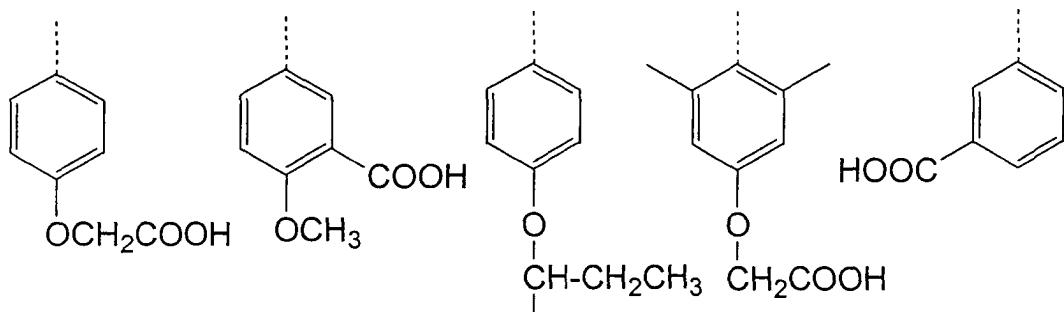


Formel 3



Formel 4

oder Isomere der Verbindungen der Formeln 2 und 3, worin die OCH₃- bzw. HF₂CO-Gruppen mit der Position 6 des Benzimidazolrings verbunden sind, und
 wobei R steht für die Gruppen ausgewählt aus den Formeln (a) bis (s), die gestrichelte Linie eine Bindung repräsentiert, welche die R-Gruppe mit der SO₂-Gruppe verbindet,



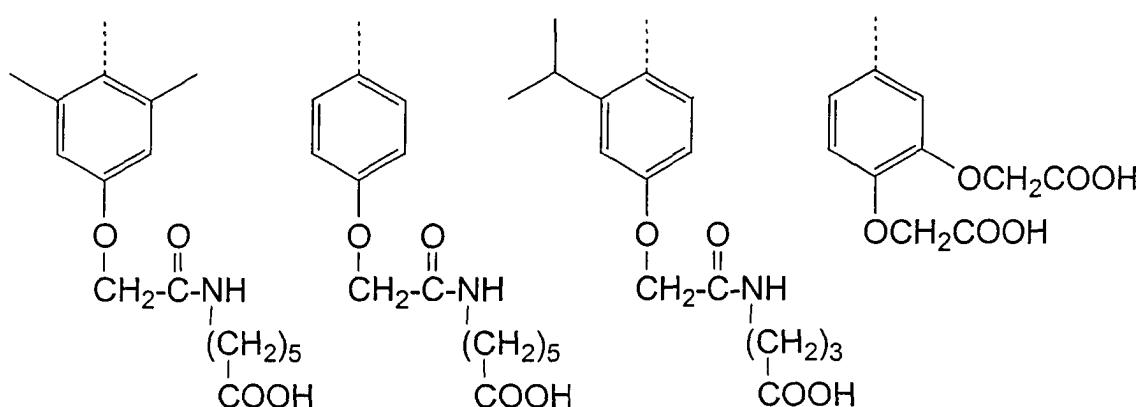
(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

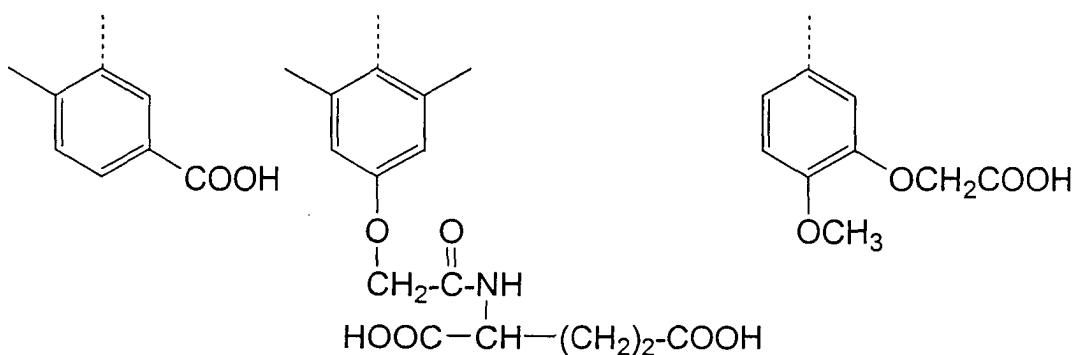


(f)

(g)

(h)

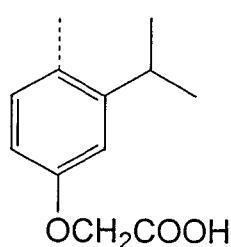
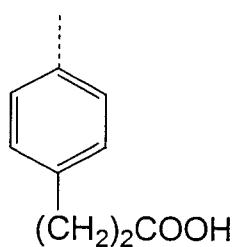
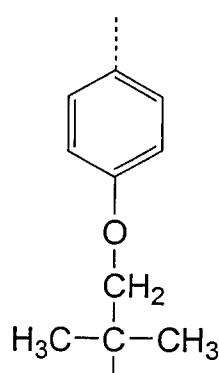
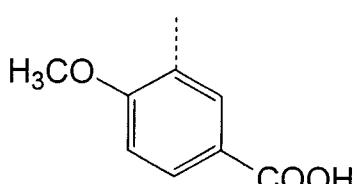
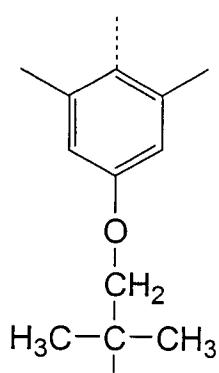
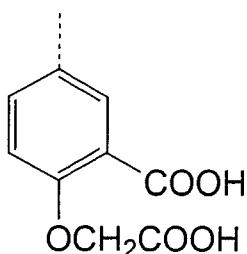
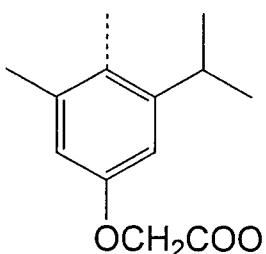
(i)



(g)

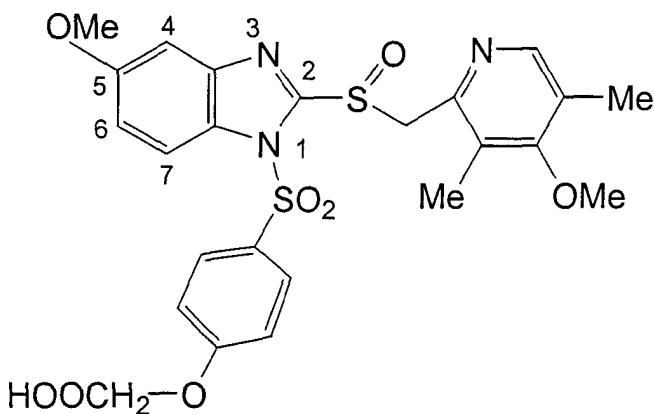
(k)

(l)



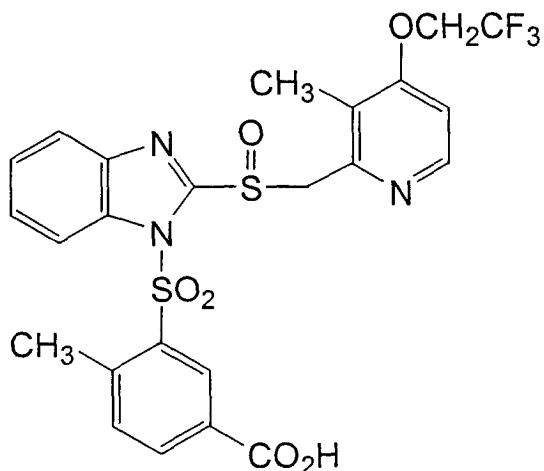
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung.

23. Verbindung nach Anspruch 22 gemäß Formel 1.
24. Verbindung nach Anspruch 22 gemäß Formel 2,
25. Verbindung gemäß Anspruch 24, wobei die CH_3O -Gruppe in der Position 5 des Benzimidazolrestes liegt.
26. Verbindung nach Anspruch 22 gemäß Formel 3.
27. Verbindung nach Anspruch 26, wobei die HF_2O -Gruppe in der Position 5 des Benzimidazolrings liegt.
28. Verbindung nach Anspruch 22 gemäß Formel 4.
29. Verbindung nach Anspruch 22, welche die folgende Formel aufweist:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung.

30. Verbindung nach Anspruch 22, welche die folgende Formel aufweist:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff sowie eine Verbindung gemäß Anspruch 1.

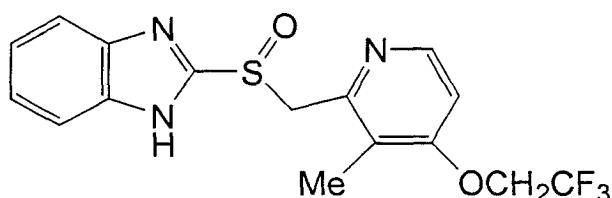
32. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff sowie eine Verbindung gemäß Anspruch 12.

33. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff sowie eine Verbindung gemäß Anspruch 22.

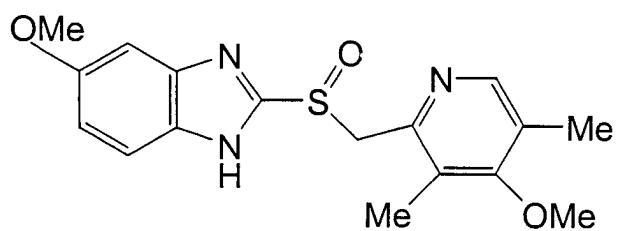
34. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff sowie eine Verbindung gemäß Anspruch 29.

35. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff sowie eine Verbindung gemäß Anspruch 30.

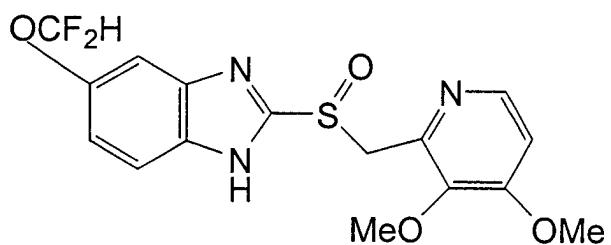
36. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff sowie eine Verbindung gemäß Anspruch 1, 12, 22, 29 oder 30 und einen Protonenpumpen-hemmenden Wirkstoff, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Formeln (w), (x), (y) sowie (z):



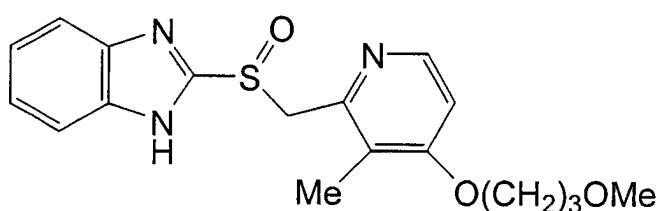
Formel (w)



Formel (x)



Formel (y)



Formel (z)

Es folgt kein Blatt Zeichnungen